

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS 5-O-AMINOALQUIL-2-ARIL-3-METILBENZO[b]FURÁNICOS CON UNA PROMISORIA ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Daniel Felipe Alvarez Santoyo

Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, PhD

Co-Director: Cristian Camilo Bernal Carreño, PhD



Proyecto de Grado para adquirir el título de Químico

Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM)

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2023

## DEDICATORIA

*Dedicado a todos aquellos que luchan por sus sueños y no los dejan morir...*

*a mi familia por su amor y apoyo incondicional en los momentos difíciles y alegres ...*

*a las mujeres que tomaron el papel de madre en mi vida **Amalia Santoyo, Yacqueline Santamaría** y **Lida Alvarez** por formarme y poder ser quién soy...*

*a mi tío **Juan Alvarez** que me aconsejó, educó y apoyó...*

*a mis hermanos **Juan David** y **Kris** quienes siempre fueron ejemplares de vida...*

*a quiénes me han acompañado en el proceso formativo, amigos, profesores...*

*y a mi gran amor **Tania Tabares** por todo su amor, paciencia e infinita comprensión.*

## AGRADECIMIENTOS

*La investigación fue realizada entre los años 2020 y 2023 gracias al financiamientos del...*

Grupo de investigación de síntesis de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal,  
**CODEIM**, Universidad Industrial de Santander, **UIS** a través de la Escuela de Química.

*Asimismo, dar mis sinceros agradecimientos a quiénes me han guiado, enseñado y  
corregido:*

Dr. **Arnold Rafael Romero Bohorquez**, Director del CODEIM-Universidad Industrial de Santander.

Dr. **Cristian Camilo Bernal Carreño**, codirector del proyecto de grado e integrante del grupo de investigación CODEIM-Universidad Industrial de Santander.

Dr. **Fausto Alejandro Marín Guiza**, integrante del grupo de investigación CODEIM-Universidad Industrial de Santander.

Dr. **Juan Manuel Urbina**-Universidad Industrial de Santander.

Dr. **Jose Antonio Henao**-Universidad Industrial de Santander.

Cand. Mg. **Wilmar Capacho**, integrante del CODEIM-Universidad Industrial de Santander.

**Mary Torres**, Laboratorio de Resonancia magnética nuclear-Universidad Industrial de Santander.

**Lucía Novoa**, Laboratorio de Espectroscopía-Universidad Industrial de Santander.

*junto con el resto de compañeros que fueron parte del grupo de investigación **CODEIM** y que realizan sus investigaciones de proyecto de grado en Química orgánica...*

*a familia, profesores, compañeros y amigos que aportaron en mi proceso formativo...*

**¡INFINITAS GRACIAS!**

## CONTENIDO

Resumen .....	10
Abstract .....	11
Glosario .....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. MARCO TEÓRICO .....	15
2.1. Biodisponibilidad y actividad biológica de los benzo[b]furanos .....	15
2.2. Núcleos 2,3-dihidrobenczo[b]furánicos como agentes antioxidantes y anticancerígenos .....	20
<b>2.2.1. Agentes antioxidantes .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2. Agentes anticancerígenos .....</b>	<b>22</b>
2.3. Reacciones de cicloadición .....	26
2.4. Reacción de cicloadición [3+2].....	28
3. ANTECEDENTES .....	34
3.1. Aproximaciones sintéticas para la obtención los núcleos 2,3-dihidrobenczo[b]furánicos .....	34
3.2. Aproximaciones sintéticas para la obtención los núcleos benzo[b]furánicos .....	39
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	44
5. HIPÓTESIS .....	46
6. JUSTIFICACIÓN .....	46
7. OBJETIVOS .....	48
Objetivos generales .....	48
Objetivos específicos.....	48
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	49
8.1 Consideraciones generales .....	49
8.2 Equipos .....	49
8.3 Síntesis de los trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furanos precursores mediante una reacción de cicloadición formal [3+2]. .....	51
8.4. Aromatización oxidativa de los trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furanoles precursores para la obtención de los correspondientes 2-aril-3-metilbenzo[b]furanoles. ....	59
8.5. O-alquilación de los 2-aril-3-metilbenzo[b]furanoles 4a-f y síntesis de los correspondientes 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furanos 5a-f y 6a-e. ....	66
9. DISCUSIÓN Y RESULTADOS .....	79
9.1. Obtención de los derivados trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3a-f mediante una cicloadición formal [3+2].....	81
9.2. Estudio de las condiciones óptimas para la obtención de los derivados trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3a-f.....	82
9.3. Obtención de los derivados trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3a-f vía cicloadición formal [3+2] catalizada por BiCl <sub>3</sub> .....	85

9.4. Estereoquímica de los derivados <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3a-f vía cicloadición formal [3+2].	95
9.5. Determinación de estructuras regioisoméricas sintetizadas en los <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3c y 3d vía cicloadición formal [3+2].	100
9.6. Aromatización oxidativa de los <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles 3a-f para la obtención de 2-aril-3-metilbenzo[b]furan-5-oles 4a-f	104
9.7. O-alquilación de los 2-aril-3-metilbenzo[b]furanos 4a-f y síntesis de los correspondientes derivados 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furánicos 5a-f y 6a-e.	118
9.8. Determinación de la posición de los grupos metilo y cloro en la gama de O-aminoalquilbenzo[b]furanos sintetizados.	139
9.9. Síntesis del derivado benzo[b]furánico obtenido de la interacción entre el DMAc y 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol 7a	143
9.10. Estudio <i>in-silico</i> de los benzo[b]furanos sintetizados para la inhibición de la Topoisomerasa I. Interacciones entre los ligandos 3a-f, 4a-f, 5a-f, 6a-e y la Topoisomerasa I (1k4t y 1sc7).	145
9.10.1 Software y métodos computacionales	146
9.10.2 Selección y ajuste de las proteínas 1k4t y 1sc7	148
9.10.3 Preparación y ajuste de los ligandos 3a-f, 4a-f, 5a-f y 6a-f.	148
9.10.4 Validación del método de acoplamiento	149
9.10.5 Resultados y discusión de los cálculos computacionales.	150
10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	155
11. REFERENCIAS	157
12. ANEXOS	164

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Resumen integral de los benzo[b]furanos en la naturaleza y medicina.....	15
<b>Figura 2</b> Compuestos benzo[b]furánicos biodisponibles y sintéticos con actividades biológicas comprobadas. ....	18
<b>Figura 3</b> Compuestos heterocíclicos con cadenas aminoalquílicas con potentes actividades farmacológicas.....	19
<b>Figura 4</b> Compuestos (2,3-dihidro)benzo[b]furánicos con propiedades antioxidantes. ....	21
<b>Figura 5</b> Compuestos 2,3-dihidrobencob[b]furánicos con propiedades anticancerígenas. ....	23
<b>Figura 6</b> Compuestos heterocíclicos benzo[b]furánicos con propiedades anticancerígenas. ....	26
<b>Figura 7</b> Clasificación de Sustmann de las cicloadiciones. ....	33
<b>Figura 8</b> Espectro infrarrojo del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> . ....	88
<b>Figura 9</b> Patrón de fragmentación del compuesto <b>3a</b> . ....	89
<b>Figura 10</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> . ....	91
<b>Figura 11</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> . ....	92
<b>Figura 12</b> Espectro de <sup>13</sup> C y DEPT135 del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> . ....	93
<b>Figura 13</b> Ampliación del espectro de <sup>13</sup> C del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> .....	94
<b>Figura 14</b> Posibles estructuras de los distintos productos de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-oles <b>3a-f</b> de la reacción de cicloadición formal [3+2]. ....	96
<b>Figura 15</b> Ampliación del espectro de <sup>1</sup> H del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> .....	97
<b>Figura 16</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C-HSQC de trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> . ....	98
<b>Figura 17</b> Ampliación del espectro <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C-HSQC de trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencob[b]furan-5-ol <b>3a</b> .....	99
<b>Figura 18</b> Posibles estructuras regioisoméricas de los derivados dihidrobencob[b]furánicos.....	100
<b>Figura 19</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <b>3c</b> . ....	101
<b>Figura 20</b> Cromatogramas y espectros de masas del compuesto <b>3c</b> y <b>3d</b> . ....	102
<b>Figura 21</b> Ampliación de espectros <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY y <sup>1</sup> H-DEPT135-HMBC del compuesto <b>3c</b> .....	104
<b>Figura 22</b> Espectro infrarrojo del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	109
<b>Figura 23</b> Cromatograma y espectro de masas del compuesto <b>4a</b> . ....	110
<b>Figura 24</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> .....	112
<b>Figura 25</b> Espectro de <sup>13</sup> C y DEPT135 del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	113
<b>Figura 26</b> Ampliación del espectro de <sup>13</sup> C 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	114
<b>Figura 27</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	115
<b>Figura 28</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C-HSQC del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	116
<b>Figura 29</b> Ampliación del espectro de <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C-HSQC del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-ol <b>4a</b> . ....	117
<b>Figura 30</b> Espectro infrarrojo del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> . ....	124
<b>Figura 31</b> Espectro infrarrojo de la 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzob[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> . ....	125

<b>Figura 32</b> Espectro $^1\text{H}$ -RMN de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	127
<b>Figura 33</b> Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	128
<b>Figura 34</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ y DEPT135 del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	129
<b>Figura 35</b> Ampliación del espectro $^{13}\text{C}$ de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	130
<b>Figura 36</b> Espectro de $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	131
<b>Figura 37</b> Ampliación del espectro $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> .	132
<b>Figura 38</b> Espectro $^1\text{H}$ -RMN de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	133
<b>Figura 39</b> Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	134
<b>Figura 40</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ y DEPT135 del 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	135
<b>Figura 41</b> Ampliación del espectro $^{13}\text{C}$ de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	136
<b>Figura 42</b> Espectro $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	137
<b>Figura 43</b> Ampliación del espectro $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina <b>6a</b> .	138
<b>Figura 46</b> Ampliación de espectros $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos <b>5c</b> y <b>5d</b> .	139
<b>Figura 47</b> Aproximación de valores de algunas constantes de acoplamiento típicas.	140
<b>Figura 48</b> Ampliación del espectro $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC de la 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5d</b> .	141
<b>Figura 49</b> Ampliación del espectro $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de la 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5d</b> .	142
<b>Figura 50</b> Espectro $^1\text{H}$ -RMN de 1-(dimetilamino)-1-((2-(4-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol <b>7a</b> .	145
<b>Figura 51</b> Ajuste de la GridBox a las coordenadas de los ligandos co-cristalizados de las proteínas 1k4y y 1sc7.	147
<b>Figura 52</b> Preparación de ligando 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina <b>5a</b> para el acoplamiento molecular con las Topo I 1k4t y sc7.	149
<b>Figura 53</b> Acoplamiento molecular del compuesto <b>5f</b> con la proteína 1k4t.	153

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> Reacción de cicloadición Diels-Alder [4+2] entre un dieno y un dienófilo.....	28
<b>Esquema 2</b> Construcción de un compuesto heterocíclico de cinco átomos mediante una reacción de cicloadición [3+2] y clasificación geométrica de los TAC. ....	28
<b>Esquema 3</b> Estructuras resonantes de las distintas representaciones de Lewis de los TAC junto con su estructura biradical. ....	29
<b>Esquema 4</b> Mecanismos de reacción de cicloadición [3+2] propuesto por Huisgen. ....	31
<b>Esquema 5</b> Mecanismos de reacción de cicloadición [3+2] propuestos por Firestone y Huisgen. ..	32
<b>Esquema 6</b> Algunos métodos sintéticos para acceder a núcleos dihidrobenzo[b]furánicos a partir de diferentes reactivos oxigenados. ....	35
<b>Esquema 7</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-benzoquinonas y derivados de $\beta$ -metilestirenos. ....	36
<b>Esquema 8</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre derivados de la 1,4-benzoquinonas y el 2,3-dihidrofurano. ....	37
<b>Esquema 9</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre el trans-anetol y derivados de las 1,4-benzoquinonas. ....	38
<b>Esquema 10</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-benzoquinona y fenilpropenoides catalizada por BiCl <sub>3</sub> . ....	39
<b>Esquema 11</b> Algunos métodos sintéticos para acceder a núcleos benzo[b]furánicos a partir de diferentes reactivos oxigenados. ....	40
<b>Esquema 12</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre derivados de las 1,4-benzoquinonas y ditioacetales. ....	41
<b>Esquema 13</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre 2-alquinil-1,4-benzoquinonas y derivados estirénicos. ....	42
<b>Esquema 14</b> Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-naftoquinonas o benzoquinonas con $\beta$ -cetoamidas y olefinas activadas catalizada por ácidos de Lewis. ....	44
<b>Esquema 15</b> Síntesis de los núcleos trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furánicos <b>3a-f</b> . ....	52
<b>Esquema 16</b> Síntesis de los 2-aril-3-metilbenzo[b]furanoles <b>4a-f</b> . ....	60
<b>Esquema 17</b> Síntesis de los derivados 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furánicos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> . ....	67
<b>Esquema 18</b> Obtención de los derivados 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furánicos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> . ....	80
<b>Esquema 19</b> Posible mecanismo para la síntesis de los distintos trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furanos <b>3a-f</b> . ....	81
<b>Esquema 20</b> Síntesis de trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol <b>3a</b> mediante una cicloadición formal [3+2]. ....	83
<b>Esquema 21</b> Síntesis de los trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-oles <b>3a-f</b> vía cicloadición formal [3+2]. ....	85
<b>Esquema 22</b> Posible fragmentación del compuesto <b>3a</b> . ....	90
<b>Esquema 23</b> Síntesis de los 2-aril-3-metilbenzo[b]furan-5-oles <b>4a-f</b> mediante la aromatización oxidación con azufre elemental. ....	106
<b>Esquema 24</b> Posible patrón de fragmentación del compuesto <b>4a</b> . ....	111
<b>Esquema 25.</b> Síntesis de los derivados 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furánicos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> . ....	121
<b>Esquema 26</b> Prueba de O-funcionalización de los benzo[b]furanos <b>4a-f</b> con NaH en DMA. ....	143

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Gama de compuestos precursores <b>1a-c</b> , <b>2a-d</b> y <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-oles <b>3a-f</b> .	51
<b>Tabla 2</b> Gama de compuestos 2-aril-3-metilbenzo[b]furan-5-oles <b>4a-f</b> .	59
<b>Tabla 3</b> Gama de compuestos 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furanos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> .	66
<b>Tabla 4</b> Efecto del catalizador en la síntesis de <i>trans</i> -3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol <b>3a</b> a 25 °C y CH <sub>3</sub> CN como disolvente en atmósfera de argón.	83
<b>Tabla 5</b> Propiedades físicas de los derivados <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-oles. <b>3a-f</b> .	86
<b>Tabla 6</b> Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-oles <b>3a-f</b> .	87
<b>Tabla 7</b> Propiedades espectrales CG-EM de los compuestos <b>3a-f</b> .	88
<b>Tabla 8</b> Estudio de la relación de azufre elemental óptimo para la aromatización oxidativa de <i>trans</i> -3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol <b>3a</b> .	105
<b>Tabla 9</b> Propiedades físicas de los derivados 2-aril-3-metilbenzo[b]furan-5-oles <b>4a-f</b> .	107
<b>Tabla 10</b> Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados 2-aril-3-metilbenzo[b]furan-5-oles <b>4a-f</b> .	108
<b>Tabla 11</b> Propiedades espectrales CG-EM de los compuestos <b>4a-f</b> .	109
<b>Tabla 12</b> Estudio de las condiciones de reacción para la obtención de los 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furanos <b>5a</b> y <b>5f</b> .	119
<b>Tabla 13</b> Propiedades fisicoquímicas de los 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furanos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> .	122
<b>Tabla 14</b> Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados 5-O-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[b]furánicos <b>5a-f</b> y <b>6a-e</b> .	123
<b>Tabla 15</b> Coordenadas espaciales para la Gridbox del sitio activo para las proteínas del PDB. ..	147
<b>Tabla 16</b> Resultados validación de acoplamiento molecular de ligandos co-cristalizados.	150
<b>Tabla 17</b> Clasificación de los ligandos para los acoplamientos moleculares con las proteínas 1k4t y 1sc7.	151
<b>Tabla 18</b> Resultados de Vina Score de los ligandos con los sitios activos de las proteínas 1k4t y 1sc7.	152

## Resumen

**Título:** SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS 5-*O*-AMINOALQUIL-2-ARIL-3-METILBENZO[*b*]FURÁNICOS CON UNA PROMISORIA ACTIVIDAD ANTITUMORAL

**Autor:** Daniel Felipe Alvarez Santoyo

**Palabras clave:** 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos, anticarcinogénicos, reacción de sustitución nucleofílica, reacción de cicloadición [3+2] formal, inhibición de Topoisomerasas, estudio *in-silico*.

### Descripción:

El presente proyecto de investigación pretendió ser un aporte modesto en la constante búsqueda de nuevos medicamentos heterocíclicos cuyas actividades biológicas sean de alto interés medicinal frente a distintas problemáticas humanas actuales. Con lo anterior en mente, este trabajo tuvo como objetivo la síntesis y elucidación de nuevos derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos, compuestos que permitan a largo plazo ser una nueva posible alternativa frente a los tratamientos anticarcinogénicos actuales.

Teniendo en cuenta conceptos básicos de algunas propiedades farmacológicas, como es el caso de la biodisponibilidad, junto con algunos esfuerzos sintéticos reportados por diferentes investigadores para este tipo de núcleos heterocíclicos, en este proyecto se presenta una ruta sintética, iniciando con con reacción cicloadición formal [3+2] catalizada por ácidos implementando derivados estirénicos y *p*-benzoquinonas, seguida de una aromatización y por último, una reacción de sustitución nucleofílica, la adición de una cadena aminoalquílica, junto a la elucidación estructural de todas las moléculas obtenidas a lo largo de cada paso en la vía sintética. De este modo, se cumple con los objetivos específicos de la creación de nuevos compuestos orgánicos que puedan ser sumados a una extensa quimioteca de compuestos cuyos usos medicinales puedan ser investigados.

Por último, se realiza un estudio *in-silico* de los compuestos obtenidos, comprobando de forma computacional mediante cálculos en la sumatoria de energías de afinidad entre los distintos ligandos benzo[*b*]furánicos y dos proteínas de interés, obtenidas del Protein Data Bank, 1k4t y la 1sc7, Topoisomerasas I que han sido co-cristalizadas con los ligandos en el sitio activo de estas en sus investigaciones e implementando los programas de ChemDraw y Vina, junto con sus extensiones, presentando una idea del posible alcance farmacológico de la nueva gama de compuestos obtenidos frente a la inhibición de las Topoisomerasas I en sus respectivos sitios activos.

Trabajo de grado

Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero B. Codirector: Cristian Camilo Bernal C.

## Abstract

**Title:** SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF NEW 5-*O*-AMINOALKYL-2-ARYL-3-METHYLBENZO[*b*]FURAN DERIVATIVES WITH PROMISING ANTI-TUMOR ACTIVITY

**Author:** Daniel Felipe Alvarez Santoyo

**Key words:** Biological activities, synthesis, elucidation, 5-*O*-aminoalkyl-2-aryl-3-methylbenzo[*b*]furans, anticarcinogenic, *p*-benzoquinones, styrenic derivatives, nucleophilic substitution, formal cycloaddition reaction [3+2], Topoisomerase I inhibition, *in-silico* study.

### Description:

The research project presented below shows a comprehensive summary in the constant search for new heterocyclic drugs whose biological activities are of high medicinal interest in the face of different current human problems, with the objective of the project being the synthesis and elucidation of new benzo[*b*]furanic derivatives, 5-*O*-aminoalkyl-2-aryl-3-methylbenzo[*b*]furans, compounds that allow them to be a possible new, much more viable alternative to current anticarcinogenic treatments.

Providing a clear explanation of the basic concepts of the project, are the bioavailability, some pharmacological properties along with some synthetic efforts reported by different researchers for this type of heterocyclic cores in this project a synthetic route is presented, starting with a formal cycloaddition reaction [3+2] catalyzed by acids implementing styrene derivatives with *p*-benzo[*b*]quinones, followed by aromatization and finally, a nucleophilic substitution reaction, the addition of an aminoalkyl chain, alongside the structural elucidation of all the molecules obtained along of each step in the synthetic pathway. In this way, the specific objectives of creating new organic compounds that can be added to an extensive chemical library of compounds whose medicinal uses can be investigated are met.

Finally, an *in-silico* study of the obtained compounds is carried out, verifying computationally through calculations in the sum of affinity energies between the different benzo[*b*]furan ligands and two proteins of interest, obtained from the Protein Data Bank, 1k4t and 1sc7, Topoisomerases I that have been co-crystallized with the ligands in the active site of these in their investigations and implementing the ChemDraw and Vina programs, together with their extensions, presenting an idea of the possible pharmacological scope of the new range of compounds obtained against the inhibition of Topoisomerases I in their respective active sites.

Degree work

Science Faculty. School of Chemistry. Director: Arnold Rafael Romero B. Co-director: Cristian Camilo Bernal C.

## Glosario

**Ac:** Acetilo.

**Ar:** Arilo.

**AL:** Ácidos de Lewis

**Ácidos de Bronsted:** Compuesto que dona un protón a otro compuesto.

**Antiinflamatorias:** Que reduce o combate los síntomas y los signos de la inflamación.

**Anticancerígenas:** Perteneciente o relacionado con la prevención o el retraso de la aparición del cáncer: confiere anticanceroso.

**Bioactividad:** Que tiene actividad biológica dentro del organismo para promover su salud.

**CH<sub>3</sub>CN:** Acetonitrilo.

**°C:** Grados Celsius.

**cm<sup>-1</sup>:** Centímetros recíprocos.

**<sup>13</sup>C-RMN:** Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

**δ:** Desplazamiento químico.

**DEPT-135:** Distortionless Enhancement of Polarization Transfer (135° decoupler pulse).

**Espectroscopia IR:** Espectroscopía infrarroja.

**Gram-negativos:** Las bacterias gramnegativas son aquellas que no se tiñen de azul oscuro o de violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue.

**g:** Gramos.

**g/mol:** Gramos por mol.

**Hepatocelular:** El carcinoma hepatocelular es un tipo de cáncer de hígado que suele afectar a personas cuyos hígados se han sometido a esfuerzos adicionales durante largo tiempo debido a infecciones, enfermedades metabólicas o el uso prolongado de determinados medicamentos.

**HMBC:** Heteronuclear multiple bond correlation.

**HMQC:** Heteronuclear multiple quantum coherence.

**<sup>1</sup>H-RMN:** Resonancia magnética nuclear de protones.

**Hz:** Hertz.

***In-vitro*:** Técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.

***In-vivo*:** Experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto.

***In-silico*:** Hecho por computadora o vía simulación computacional.

**J:** Constante de acoplamiento.

**Me:** Metilo.

**Núcleos heterocíclicos:** Compuestos químicos cíclicos en los cuales los átomos miembros del ciclo pertenecen a dos o más elementos distintos.

**RMN:** Resonancia magnética Nuclear.

**One-pot:** En un solo recipiente.

**Tubulina:** Familia de proteínas globulares de 55 Kdalton.

**T. amb.:** Temperatura ambiente.

**TAC:** Componentes de tres átomos.

## 1. INTRODUCCIÓN

Uno de los factores más remarcables del desarrollo de la vida humana durante toda su existencia, ha sido haber logrado avanzar indudablemente en la investigación de uno de los grandes antagonistas de la vida, las enfermedades. En particular, dicha investigación, incluye el estudio y tratamiento de diferentes afecciones e infecciones con las que se ha visto expuesto a lo largo del tiempo. De este modo, el hombre ha buscado diferentes soluciones farmacológicas, desde compuestos que se encuentran en la naturaleza, como uno de los grandes pilares de alternativas con un alto interés medicinal, hasta rutas sintéticas de compuestos con una actividad biológica promisoría.

La síntesis química de nuevas moléculas bioactivas ha sido inspirada por los compuestos que se encuentran en la naturaleza, yendo desde organismos como las plantas, animales y hongos, hasta los microorganismos. Muchos de estos compuestos naturales, luego de ser aislados, identificados, sintetizados y/o químicamente modificados, son posteriormente postulados como candidatos a nuevos fármacos, lo que a su vez los convierte en herramientas útiles en la investigación biológica, química y medicinal. En este sentido, el desarrollo de compuestos derivados heterocíclicos y carbocíclicos, inspirados en productos naturales, han permitido un avance hacia ese objetivo (Kumar & Waldmann, 2009).

La abundante presencia de compuestos heterocíclicos se ha reflejado en la importancia que tienen en la química de los productos naturales y la farmacéutica, a tal punto que se ha venido incentivando el desarrollo de nuevos híbridos moleculares con propiedades beneficiosas para la industria, siendo estudiados nuevos procesos de ciclación y expansión de anillos, dentro de las diferentes herramientas que permiten la obtención de diversos compuestos (Gomez, 2015).

Nuevas rutas sintéticas para los benzo[*b*]furanos han sido planteadas a lo largo de las investigaciones para este tipo de compuestos heterocíclicos, dado que exhiben promisorias

características farmacológicas. A su vez, estas moléculas pueden ser consideradas como un subgrupo de los lignanos, metabolitos secundarios procedentes de las plantas que se pueden encontrar en cualquier parte de esta, desde las raíces o la corteza, hasta las flores, hojas, frutos o semillas, siendo un constituyente de la madera en gimnospermas y angiospermas (Muñoz, 2006).

Considerando la importancia de los compuestos heterocíclicos y en especial los que contienen átomos de oxígeno con actividad farmacológica relevante, el grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) ha propuesto en este trabajo de investigación crear una quimioteca de núcleos heterocíclicos con potencial efecto farmacológico antitumoral, implementando la reacción de cicloadición formal [3+2] catalizada por ácidos entre quinonas y olefinas, como reacción clave para acceder a los núcleos benzo[*b*]furánicos de interés (Ahmed, 1974), los cuales luego serán objeto de una reacción de *O*-aminoalquilación. Dichos *O*-aminoalquil derivados de los núcleos benzo[*b*]furánicos serán debidamente caracterizados, incluyendo el estudio de sus propiedades espectroscópicas, espectrométricas y fisicoquímicas.

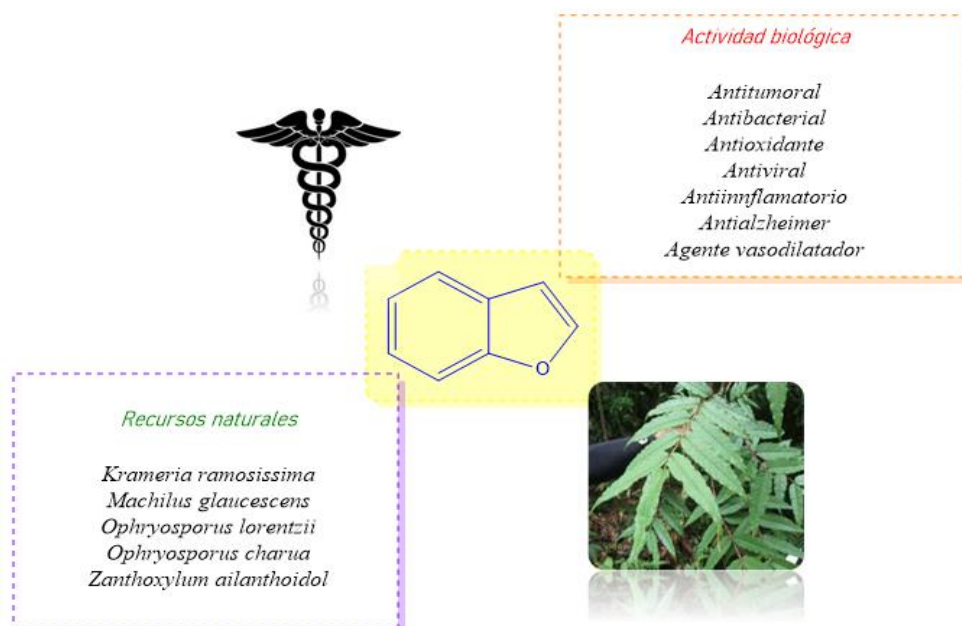
## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Biodisponibilidad y actividad biológica de los benzo[b]furanos

Los benzo[b]furanos, tal como su nombre lo implica, contienen un anillo que tiene fusionado un anillo bencénico y uno furánico (Figura 1). Los benzo[b]furanos son compuestos con 10 electrones tipo *pi*, junto al par electrónico no enlazado del oxígeno, lo que lo hace una especie susceptible a ataques electrofílicos. Este tipo de compuestos también son conocidos como cumarinas y sus correspondientes derivados son núcleos bastante comunes en la naturaleza, siendo encontrados numerosos derivados de estos núcleos. Este tipo de moléculas se encuentran en muchas estructuras, ya sean modificados de algún modo; tal es el caso de la morfina [1], fragmentos de lignina [2] (compuesta de bastantes residuos benzo[b]furánicos) y algunos alcaloides derivados de los isobenzofuranos (Figura 2) (Ahmed, 1974).

#### Figura 1

Resumen integral de los benzo[b]furanos en la naturaleza y medicina.



Los compuestos de benzo[b]furano están ampliamente distribuidos en plantas superiores (plantas en las que se encuentran muy bien diferenciadas en raíz, tallo y hojas) como

*Asteraceae*, *Rutaceae*, *Liliaceae* y *Cyperaceae*. El mayor número de tales compuestos ha sido descubierto en la familia *Asteraceae* (Proksch & Rodríguez, 1983). Los benzo[*b*]furanos se han notificado principalmente en las hojas y los tallos, ocasionalmente se indicó su presencia en las raíces de las plantas. Los análisis químicos de *Encelia californica* (*Asteraceae*) reportó la distribución de cromenos (compuestos cíclicos que poseen fusionados un anillo bencénico y uno pirano) y benzo[*b*]furanos en una base específica de sus órganos, siendo detectados en raíces, tallos, hojas, capítulos (inflorescencia con el eje ensanchado en su extremo (receptáculo), donde se insertan las flores, rodeadas por brácteas (involucro)) y aquenios (Proksch & Rodríguez, 1983). Las cantidades de cromenos y benzo[*b*]furanos que fueron reportadas exhiben un contenido más alto en las hojas, tallos y capítulos, los cuales comprenden un 5 % de su peso en seco. Los estudios han encontrado que el benzo[*b*]furano y sus derivados son de naturaleza diversa y existen ampliamente en compuestos naturales y no naturales. Los productos naturales que contienen compuestos de benzo[*b*]furano se aíslan principalmente de *Krameria ramosissima*, *Machilus glaucescens*, *Ophryosporus lorentzii*, *Ophryosporus charua* y *Zanthoxylum ailanthoidol* (Miao et al., 2019).

Los benzo[*b*]furanos y sus homólogos también pueden ser encontrados en el alquitrán de hulla, alquitrán de lignito y alquitrán de madera de haya, siendo compuestos bastante estables frente a los álcalis. Sin embargo, sufren procesos de polimerización cuando son sometidos a medios altamente ácidos, como el ácido sulfúrico concentrado, indicando de este modo su gran importancia en la creación de resinas menos costosas y químicamente estables (Collin & Höke, 2007).

Gran número de compuestos heterocíclicos y fragmentos heterocíclicos están presentes en muchos medicamentos debido a su versatilidad y propiedades fisicoquímicas únicas y se han convertido en una base importante para la química médica. Muchos productos naturales y medicinas naturales importantes tienen estas estructuras. Los productos naturales que contienen

anillos de benzo[*b*]furano son la fuente principal de algunos fármacos y candidatos a fármacos clínicos. El compuesto heterocíclico que tiene un anillo de benzo[*b*]furano como núcleo es una unidad estructural básica de varios medicamentos naturales biológicamente activos y materias primas químicas sintéticas.

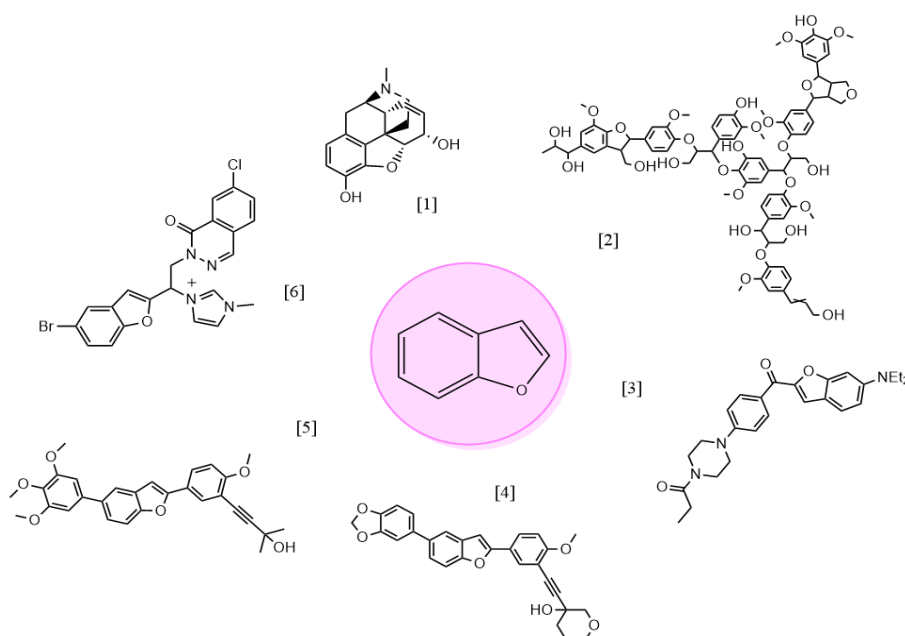
Los compuestos benzo[*b*]furánicos son compuestos omnipresentes en la naturaleza y en los que numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los compuestos con este famoso núcleo benzo[*b*]furánico tienen fuertes actividades biológicas, dentro de las que se destacan sus efectos antitumorales, antibacterianos, antioxidantes y antivirales, entre otros (Miao et al., 2019).

Debido a estas actividades biológicas y sus aplicaciones en muchos aspectos, los compuestos oxigenados han atraído cada vez más la atención de los investigadores químicos y farmacéuticos de todo el mundo, principalmente los fármacos naturales. En los últimos años, se reportaron algunos benzo[*b*]furanos nuevos con derivados de la *N*-arilpiperazina, compuestos que se han identificado en una serie de modelos de selección *in vitro* por exhibir buenas actividades farmacológicas, especialmente actividades antiinflamatorias y anticancerígenas [3] (Zeng et al., 2013). Por otra parte, el compuesto oxigenado macrocíclico descubierto, posee una actividad contra el virus de la hepatitis C y se espera que sea un fármaco terapéutico eficaz para la enfermedad de la hepatitis. Además, se han desarrollado y utilizado como agentes anticancerígenos nuevos compuestos de andamiaje de benzotiofeno y benzo[*b*]furano para dicha labor [4 y 5] (He et al., 2015). Para finalizar, algunos derivados del benzo[*b*]furano vinculados a otros heterociclos (quinazolinas) se han utilizado en la investigación antibacteriana en los últimos años. Las actividades antibacterianas de estos compuestos se evaluaron frente a tres Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi*), tres Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Listeria monocytogenes*) y un hongo levaduriforme (*Candida albicans*). Entre ellos, el

compuesto [6] se reportó con la actividad antimicrobiana más alta contra todas las cepas analizadas (Figura 2) (Asadi et al., 2017).

## Figura 2

*Compuestos benzo[b]furánicos biodisponibles y sintéticos con actividades biológicas comprobadas.*

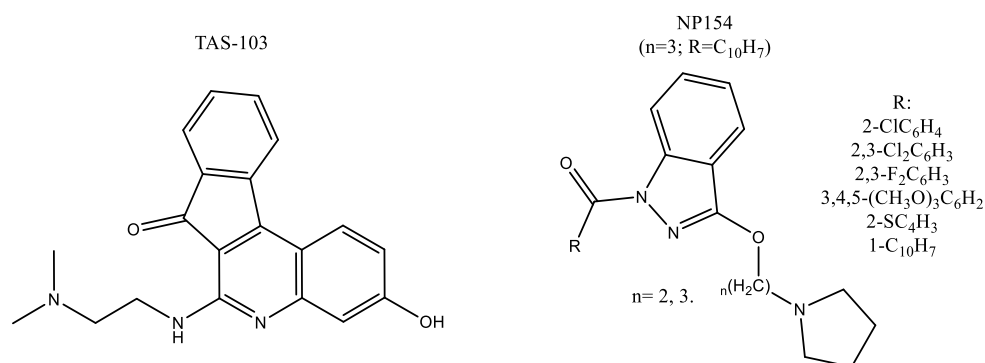


Teniendo en cuenta la importancia de este núcleo frente a las distintas actividades farmacológicas que estos exhiben, cabe resaltar el hecho de que esta actividad se ha visto potenciada por los distintos componentes que acompañan a estos núcleos en los diferentes entornos en los que estos han sido analizados. Los grupos aminoalquilo se encuentran en constante crecimiento de su investigación y correlación entre la actividad biológica y su estructura, encontrando distintas publicaciones dentro de las que se reporta que estos fragmentos han aumentado drásticamente la bioactividad de tales compuestos, en comparación con otros de la misma gama en el campo medicinal (López et al., 2020).

A modo de ejemplo (Figura 3), se muestran dos compuestos heterocíclicos con cadenas aminoalquílicas utilizadas para la investigación dentro del campo medicinal; el primero es el compuesto TAS-103, un nuevo agente anticancerígeno, el cual interacciona tanto con la topoisomerasa (Topo) I como con la Topo II, que estabiliza los complejos escindibles de Topo-DNA a nivel celular. En el estudio de Aoyagi *et al.* (1999), los efectos antitumorales *in vitro* de TAS-103 se compararon con los de otros inhibidores de Topo I y Topo II conocidos. TAS-103 inhibió la síntesis de ADN con más fuerza que la síntesis de ARN y proteínas, e indujo un aumento de la población celular en la fase S-G2/M. Asimismo, en la investigación de Pérez (2017) en la búsqueda de nuevas alternativas contra la enfermedad del Alzheimer, se encontraron una serie de compuestos cíclicos que contienen cadenas aminoalquílicas dentro de las que se encuentran los anillos de la pirrolidina, piperidona, entre otros. Dentro de los estudios realizados, sobresale uno de los compuestos conocido como el NP154 como agente inhibidor de la enzima BuChE (Butirilcolinesterasa), como compuesto multidiario designado para dicho tratamiento farmacológico.

### Figura 3

*Compuestos heterocíclicos con cadenas aminoalquílicas con potentes actividades farmacológicas.*



## **2.2. Núcleos 2,3-dihidrobenczo[b]furánicos como agentes antioxidantes y anticancerígenos**

La extensa aparición de lignanos y neolignanos en la naturaleza permite deducir los diferentes roles que cumplen estos compuestos al momento de realizar procesos tales como la evolución de los organismos vegetales que contribuyen a una actividad biológica, ya sea a niveles ecológicos (reguladores de las interacciones entre la planta junto con hongos, insectos, y ejemplares del mismo tipo), o a nivel molecular (inhibidores de la polimerización de tubulina, síntesis o transporte de ADN, y hasta síntesis de ciertas enzimas) (Muñoz, 2006).

Si bien se ha demostrado que estos compuestos exhiben actividades biológicas potentes y extensas, se deben considerar otros factores para que sean fármacos potenciales. Pilkington (2008) analizó las propiedades fisicoquímicas de varias subclases de lignanos para evaluar sus perfiles de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) y, por lo tanto, tienen potencial para ser o actuar como líderes en el desarrollo de futuras terapias. En general, estableció que los lignanos muestran un nivel particularmente alto de similitud con los fármacos, una observación que, junto con sus potentes actividades biológicas, exige una búsqueda futura de su potencial para su uso en la terapia frente a diferentes enfermedades que puedan tener mayor efectividad frente a los medicamentos que hoy en día existen.

### **2.2.1. Agentes antioxidantes**

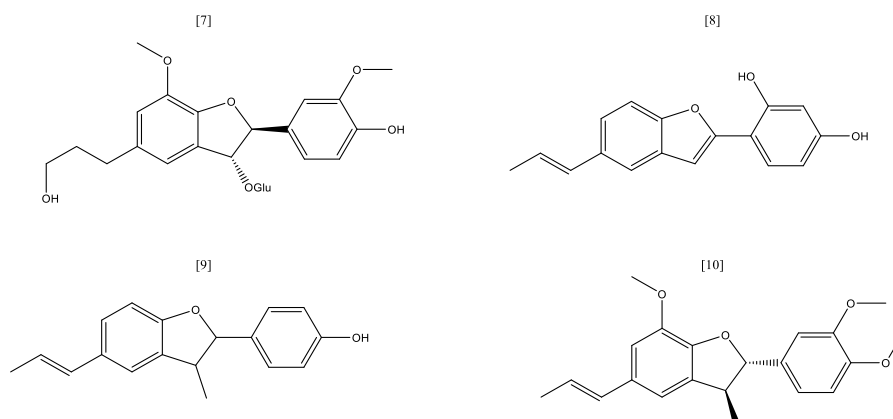
Los agentes antioxidantes son moléculas que tienen la capacidad de retardar o prevenir el proceso de oxidación de muchas sustancias en el organismo de los seres vivos, reduciendo la cantidad de radicales libres que están asociados al padecimiento de trastornos cerebrales, arteriosclerosis y cáncer. La producción de oxidantes se puede relacionar con múltiples factores hematológicos como el metabolismo aeróbico, interacción con radiación UV, entre otros (Antolovich et al., 2001).

La presencia de grupos hidroxilo en las posiciones *orto* y/o *para*, además de cadenas de dobles enlaces conjugadas, permiten que este tipo de moléculas tengan esta capacidad de respuesta biológica, debido a la captación de los distintos radicales presentes en dicho medio. Este tipo de compuestos pueden ser obtenidos de múltiples fuentes naturales (Arnone et al., 1989), como es el caso del compuesto [7], adquirido del extracto etanólico de plantas como *Prunus doméstica*. Otros derivados moleculares como [8] y [9] poseen una actividad similar, siendo obtenidos de extracto lipofílico de *Krameria trianda* (Carini et al., 2002), los cuales son bastantes efectivos en el cuidado de la piel contra los radicales oxigenados generados por interacción con la luz ultravioleta (Kris-Etherton et al., 2004).

La Acuminatina [10], (+)-(2*S*,3*S*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-[(*E*)-1-propenil]-2,3-dihidrobenzo[*b*]furano, compuesto aislado de distintas fuentes naturales como las especies de plantas *Magnolia*, *Myristica fragans*, *Machilus*, *Piper futokadsura*, entre otras, es estudiada por su actividad biológica polifuncional, dentro de las que se destaca como agente antioxidante (Figura 4) (Sánchez, 2015).

#### Figura 4

Compuestos (2,3-dihidro)benzo[*b*]furánicos con propiedades antioxidantes.



### 2.2.2. Agentes anticancerígenos

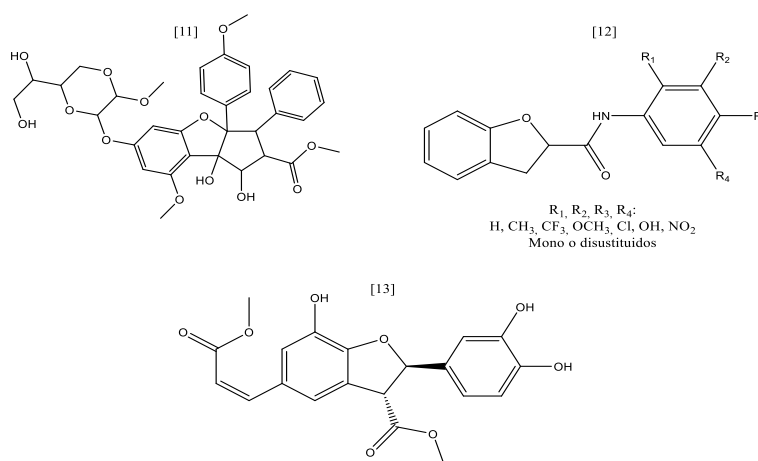
Los núcleos dihidrobenzo[*b*]furánicos, tanto sintéticos como naturales, han demostrado respuestas biológicas efectivas frente a terapias dirigidas contra el cáncer. Por ejemplo, el silvestrol [11] es un compuesto aislado de las frutas y ramas de *Aglaia foveolata* que exhibe una actividad citotóxica *in vitro* muy potente contra varias líneas celulares de cáncer humano, además de combatir el ébola y el zika. Esta molécula tiene la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas al modular el inicio de la traducción genómica a través del factor de iniciación eucariota 4A, siendo efectivo contra el carcinoma hepatocelular y aumentando las incidencias positivas del uso de este compuesto en conjunto con Sorafenib, medicamento antineoplásico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento del cáncer renal primario avanzado (Kogure et al., 2013).

Otros ejemplares (Figura 5) tienen la capacidad de actuar como inhibidores de los factores transcripcionales nucleares, específicamente el factor NF- $\kappa$ B, el cual se encuentra asociado a una respuesta contra numerosas enfermedades inflamatorias e inmunes. Después de la activación de estos, el factor NF- $\kappa$ B se disocia de su proteína inhibidora y se transloca al núcleo celular, donde participa en la transcripción de genes como los de las citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión, inmunoglobulinas y diversos receptores presentes en células de la respuesta inmune, entre otros. Este factor es altamente afectado cuando la célula está comprometida frente a problemas cancerígenos, siendo activado de forma incontrolada ante esta situación y actuando como antagonista de los supresores tumorales p53, basado en su habilidad para promover la sobrevivencia celular, inhibir la muerte celular programada y estimular la proliferación celular (López, 2004). Este es el caso de los compuestos derivados *N*-fenilamida sustituidos por un ácido- 2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-2-carboxílico [12] (Choi et al., 2015).

La inhibición en la polimerización de la tubulina es otro de los aspectos por este tipo de moléculas. El compuesto [13], (2*R*,3*R*)-(*Z*)-2-(3,4-dihidroxifenil)-7-hidroxi-5-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-3-carboxilato de metilo, interacciona con la tubulina, el mayor componente de los microtúbulos, que puede causar el paro mitótico inhibiendo o estimulando el ensamblaje de los microtúbulos en las células (Pierters et al., 1999).

### Figura 5

Compuestos 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánicos con propiedades anticancerígenas.



Para tener una mejor comprensión de los términos que se implementan para referirse a la inhibición de este tipo de células, es necesario entender el significado y la diferencia entre estos. En primer lugar, el IC<sub>50</sub> es la concentración de fármaco que provoca una inhibición del 50% de la actividad deseada. Estrictamente hablando, IC<sub>50</sub> solo se aplica a la inhibición de un objetivo individual específico; por ejemplo, la inhibición de una enzima aislada o reducción de la fluorescencia para un ensayo indicador de luciferasa para una proteína individual de interés, etc. Para los ensayos de células completas, se debe utilizar GI<sub>50</sub> o ED<sub>50</sub>. En segundo lugar, GI<sub>50</sub> es la concentración para el 50% de la inhibición máxima de la proliferación celular y debe usarse como agente citostático (en lugar de citotóxico). En tercer lugar, EC<sub>50</sub> es la dosis (o

concentración) que causa el 50% del efecto máximo para cualquier efecto biológico medido de interés y podría incluir citotoxicidad (aunque en este caso es mejor usar LD<sub>50</sub>). Por último, LD<sub>50</sub> es la concentración que causa 50% de muerte celular (LD = dosis letal), aunque algunas personas pueden tener la opinión de que LD<sub>50</sub> debe reservarse para estudios *in vivo* únicamente (Kazakova & Masson, 2022).

En el estudio inhibitorio de los distintos híbridos, el Silvestrol **[11]** exhibió un IC<sub>50</sub> a 23.9 nM ante tipo de células PLC/PRF/5, 12.5 nM en Hep3B, 14.6 nM en Huh 7 y 86 nM en HepG2, demostrando un gran potencial inhibitorio en células cancerígenas humanas.<sup>21</sup>

Los derivados clorados de las carboxamidas 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **[12]** y/o benzo[*b*]furanos presentan resultados positivos de IC<sub>50</sub> a una concentración de 30 μM, resaltando los compuestos *N*-(3,5-diclorofenil)amida de ácidos 2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-2-carboxílico y *N*-(3',4'-diclorofenil)amida-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-2-carboxílico que presentan una inhibición de hasta un 75% y 65% de la función del factor NF-κB, 1.5 veces mayor en comparación con los compuestos de referencia KL-1556 (IC<sub>50</sub>: 37.2 μM) y el PDTIC (IC<sub>50</sub>: 34.5 μM) (Choi et al., 2015). De todos los neolignanicos dihidrobenzo[*b*]furánicos sometidos a ensayos, el compuesto **[13]** mostró la mayor citotoxicidad contra distintas líneas de células cancerosas examinadas. Contra tres líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-435, MDA-N y BT549) el GI<sub>50</sub> para **[13]** fue <10 nM. Se encontraron valores submicromolares de GI<sub>50</sub> frente a leucemia adicional y líneas celulares de cáncer de mama evaluadas en el cribado del NCI como sigue: 0.033 (CCRF-CEM), 0.081 (MOLT-4), 0.055 (RPMI-8226), 0,069 μM (SR) (líneas celulares de leucemia); 0,029 (MCF7), 0.054 (MCF7 / ADR-RES), 0.050 (MDA-MB231 / ATCC), 0.045 μM (HS 578T) (líneas celulares de cáncer de mama).

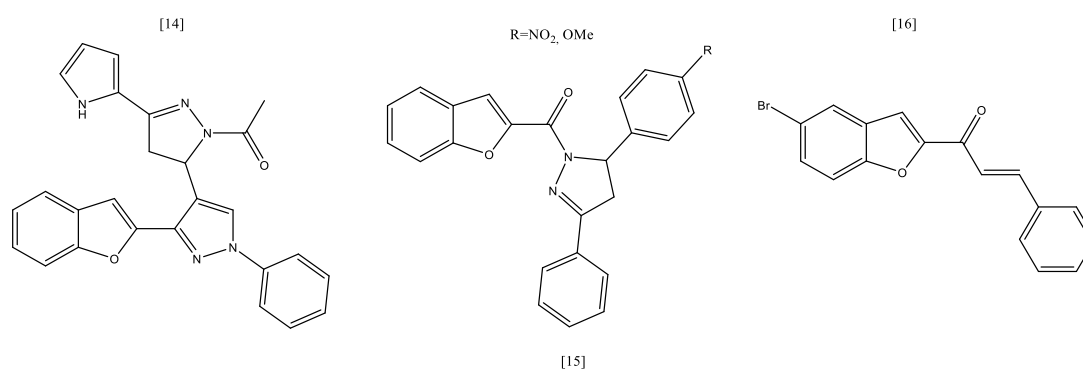
En la constante búsqueda de nuevos medicamentos para terapia dirigida y la minimización de efectos secundarios en los pacientes, dentro de los nuevos compuestos orgánicos se han ido reportando derivados benzo[*b*]furánicos con actividades

anticarcinogénicas muy promisorias (Figura 6). El compuesto **[14]** tiene efectos significativos en el crecimiento celular, asociándole a numerosos efectos inhibitorios en distintos tipos de células cancerígenas a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ , Leucemia K-562 y SR (tasa de inhibición: 56,84 % y 60,89 % respectivamente), cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H322M y NCI -H460 (tasa de inhibición: 40,87 % y 80,92 % respectivamente), cáncer de colon HCT-116, KM12 y SW-620 (tasa de inhibición: 72,14 %, 41,49 % y 40,82 % respectivamente), cáncer del SNC SNB-75 y U251 (tasa de inhibición: 58,02 % y 73,94 % respectivamente), melanoma LOX IMVI y MDA-MB-435 (tasa de inhibición: 72,69 % y 50,64 % respectivamente) y cáncer de ovario OVCAR-4 y OVCAR-8 (tasa de inhibición: 56,45% y 44,50 % respectivamente) (Miao et al., 2019). El compuesto **[14]** (10  $\mu\text{M}$ ) también indujo una inhibición significativa de la quinasa Src (tasa de inhibición: 59 %) (Miao et al., 2019).

Una novedosa gama de compuestos heterocíclicos aromáticos de benzo[*b*]furan-2-il-(4,5-dihidro-difenilpirazol-1-il)metanona sustituidas en las posiciones 3 y 5 mediante síntesis asistida por microondas (MWI), fueron implementadas en el análisis frente a la actividad anticancerígena contra la línea celular de cáncer de ovario humano A2780. Se reportó que los derivados benzo[*b*]furánicos **[15]** (R=NO<sub>2</sub>) (IC<sub>50</sub> = 12  $\mu\text{M}$ ) y el compuesto análogo (R= OMe) (IC<sub>50</sub> = 11  $\mu\text{M}$ ) eran los compuestos más activos entre esta serie de chalconas (Nevagi & Dighe, 2015). Para finalizar, los derivados moleculares benzo[*b*]furánicos unidos a chalconas se han ido añadiendo a esta lista de posibles fármacos, dentro los que se encuentra una novedosa serie de chalconas, destacando la 1-(5-bromobenzo[*b*]furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona, a los que los análisis *in vitro* de este tipo de compuestos, como la molécula **[16]**, se determinaron utilizando líneas celulares humanas de cáncer de mama (MCF-7) y próstata (PC-3). La estructura y la comparación de actividad entre estos derivados de chalcona presenta que la chalcona sustituida con benzo[*b*]furano muestra una mejor actividad en comparación con la materia prima con solo el anillo de benzo[*b*]furano no sustituido (Coşkun et al., 2016).

**Figura 6**

*Compuestos heterocíclicos benzo[b]furánicos con propiedades anticancerígenas.*



Los distintos derivados moleculares con promisorios usos medicinales en distintos campos vienen tomando más interés en la investigación actual, partiendo de distintos reactivos, catalizadores y hasta rutas sintéticas por las que se puedan continuar construyendo nuevas moléculas. Con base en lo anterior, la gama de rutas sintéticas que han sido implementadas para la síntesis de dichos compuestos, ha crecido de manera exponencial, dando cabida a la reacción de cicloadición como uno de los distintos procedimientos para esta labor.

### **2.3. Reacciones de cicloadición**

Las reacciones que han encontrado la aplicabilidad más amplia en química orgánica son aquellas que abordan los problemas de control en productos estereoisoméricos; asimismo, que sean compatibles con una amplia gama de grupos funcionales. Las reacciones que forman múltiples enlaces, anillos y/o estereocentros, son particularmente importantes para el ensamblaje eficiente de estructuras moleculares complejas. De las muchas reacciones descubiertas en los últimos 75 años, las reacciones de cicloadición ocupan un lugar prominente en el arsenal de la tecnología sintética, las cuales son métodos actualmente disponibles para los

químicos orgánicos. Adicionalmente, es relevante resaltar que la actividad de investigación en este campo no muestra signos de reducción (Coşkun et al., 2016).

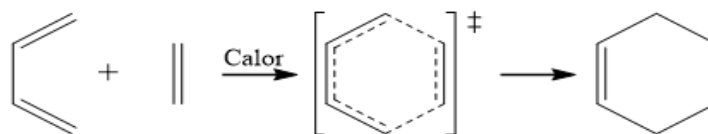
Las reacciones de cicloadición han sido ampliamente usadas en el campo sintético, gracias a su versatilidad en la creación de nuevos núcleos orgánicos con distintas propiedades medicinales; este tipo de reacción es una clase de reacción pericíclica, reacciones concertadas en la que los estados de transición poseen una geometría cíclica. Las reacciones de cicloadición se clasifican por el número de electrones que se involucran por parte de los reactivos, encontrando principalmente las reacciones de Diels-Alder [4+2], las de cicloadición 1,3-dipolar, las de cicloadición [3+2], entre otras (Carruthers, 1990).

Tradicionalmente, las reacciones de cicloadición han sido promovidas por factores como la luz, el calor, la sonicación y la alta presión. Al unísono, muchas de estas reacciones requieren de grupos funcionales polarizados en los reactivos, facilitando la interacción entre estos compuestos. Es el caso de olefinas inactivas, dienos y acetilenos, cuyas transformaciones son considerablemente bajas, se requieren condiciones extremas o métodos especiales necesarios para alcanzar buenos rendimientos en los cicloaductos. La reacción entre dos compuestos inactivos posee una dificultad en particular que va desde la homodimerización de los respectivos reactantes, siendo posiblemente competitiva y dominante en la ruta de reacción, hasta los cicloaductos correspondientes de la interacción entre estos dos compuestos (Mandal, 2018).

En este sentido, en la reacción de Diels-Alder, dienos conjugados interaccionan con dienofilos, que pueden ser compuestos con un doble o triple enlace, que hacen posible la formación de aductos de hasta seis miembros cíclicos hidroaromáticos o heteroaromáticos, y cuyo resultado es la formación de dos nuevos enlaces  $\sigma$ , a costa de dos enlaces  $\pi$  de las especies reactantes iniciales (ver Esquema 1) (Mandal, 2018).

### Esquema 1

Reacción de cicloadición Diels-Alder [4+2] entre un dieno y un dienófilo.



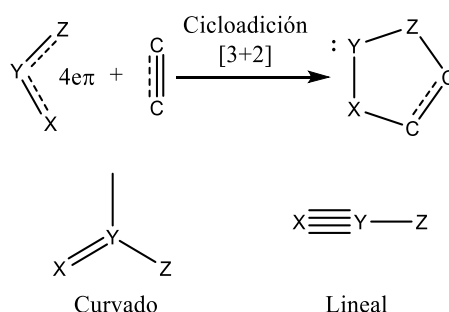
Nota. Tomado de (Mandal, 2018).

### 2.4. Reacción de cicloadición [3+2]

Las reacciones de cicloadición [3+2] consisten en la adición de un sistema de enlaces múltiples a un componente de tres átomos (TAC), es decir, a una especie neutra cuyo marco central está constituido por tres núcleos pesados continuos que comparten una densidad de electrones de al menos  $8e$ ; la reacción está entre los métodos sintéticos más útiles para la construcción de compuestos heterocíclicos de cinco miembros (ver Esquema 2).

### Esquema 2

Construcción de un compuesto heterocíclico de cinco átomos mediante una reacción de cicloadición [3+2] y clasificación geométrica de los TAC.



Nota. Tomado de (Ríos & Domingo, 2018).

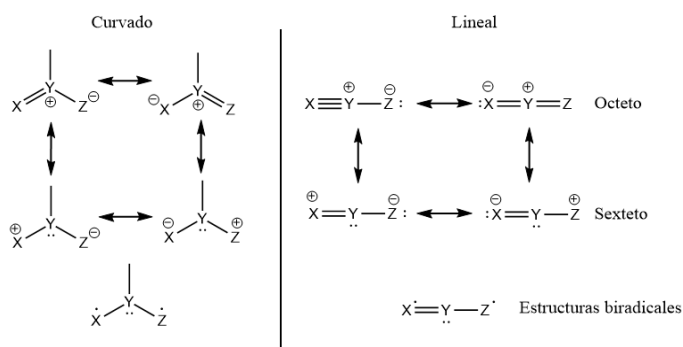
Los TAC se pueden clasificar geoméricamente en dos categorías: estructuras curvadas (B-TAC) y lineales (L-TAC) (Esquema 2). Las reacciones de cicloadición [3+2] se conocían

experimentalmente desde finales del siglo XIX, como las reacciones de cicloadición [3+2] de diazocompuestos con sistemas de enlaces múltiples C–C reportadas por Büchner y von Pechmann en la década de 1890 (Büchner, 1888), fueron reconocidas por primera vez, por su generalidad, alcance y mecanismo por Huisgen (1961). La gran cantidad de trabajo y esfuerzos realizados por Huisgen et al. (1888) llevaron al rápido desarrollo de estas reacciones y le otorgaron el nombre de "padre" de las "cicloadiciones 1,3-dipolares", en las que una molécula formalmente zwitteriónica, (la 1,3-dipolar), sufre una adición 1,3 con un sistema de enlace múltiple, el "dipolarófilo". Sin embargo, vale la pena mencionar que el concepto de "cicloadiciones 1,3-dipolares" fue sugerido por primera vez en 1938 por Smith (1938).

A diferencia de los 1,3-dienos que participan en las reacciones de Diels-Alder (DA), los TAC no pueden representarse mediante una única estructura de Lewis. Las estructuras de sexteto dan cuenta del concepto "1,3-dipolar" al concepto de resonancia desarrollado por Pauling (1928) dentro de la Teoría del enlace de valencia (VBT); Huisgen propuso en 1961 que los "1,3-dipolos" podían estar representados principalmente por estructuras de Lewis de resonancia de sexteto y octeto al mismo tiempo.

### Esquema 3

*Estructuras resonantes de las distintas representaciones de Lewis de los TAC junto con su estructura biradical.*



*Nota.* Tomado de (Ríos & Domingo, 2018).

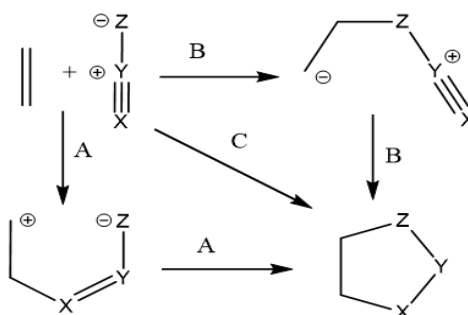
Si bien se sugirió que las estructuras de resonancia de octetos eran los principales contribuyentes a la estructura electrónica de "1,3 dipolos", las estructuras de resonancia de sextetos simbolizaban su carácter 1,3-dipolar y, por lo tanto, estas especies se consideraron sistemas de "aniones heteroalílicos", cuyos extremos son tanto nucleofílicos, como electrofílicos (ambivalentes). Por otro lado, Firestone (1968) propuso que una estructura de resonancia biradical equivalente puede aceptarse, generalmente, como la representación principal de estas especies. Aunque esta idea fue inicialmente criticada por Huisgen, finalmente aceptó que en el estado fundamental (GS) podría ser concebible alguna participación de una estructura biradical (ver Esquema 3).

El crecimiento exponencial del nuevo campo de investigación de las reacciones de cicloadición [3+2] estuvo intrínsecamente acompañado de un estudio teórico exhaustivo de los aspectos mecanicistas que rigen la reactividad y selectividad de los TAC, que rápidamente se convirtieron en objeto de una larga controversia. En la década de 1960, Huisgen (1963) y Firestone (1968) propusieron de forma independiente dos modelos diferentes. Por un lado, Huisgen propuso inicialmente que eran concebibles tres mecanismos (Esquema 4): (i) el extremo positivo del TAC puede iniciar el ataque y el polo negativo luego completaría la adición (mecanismo A); (ii) el centro negativo puede unirse primero y luego el extremo positivo (mecanismo B); o (iii) se pueden agregar ambos centros de carga al mismo tiempo (mecanismo C). Si bien se sugirió que los mecanismos A y B tenían lugar a través del octeto de los 1,2-dipolos, se consideró que el mecanismo C tenía lugar a través del sexteto de los 1,3 dipolos (ver Esquema 4). Así, debido a la supuesta naturaleza "concertada" del mecanismo C, y a pesar de la baja contribución de las formas del sexteto al híbrido de resonancia de los TAC, Huisgen sugirió un mecanismo "concertado" en el que los dos nuevos enlaces simples se forman parcialmente en la estructura de estado de transición (TS), aunque en 1963 propuso que no necesariamente en la misma medida. Sin embargo, teniendo en cuenta que las observaciones

experimentales en las que Huisgen basó su propuesta, sugirió un mecanismo de un solo paso, pero no constituyeron una prueba de un mecanismo concertado de acuerdo con la definición original dada por Lewis en 1923. Aproximadamente veinte años después, en 1986, Huisgen informó sobre la primera reacción de cicloadición [3+2] de dos pasos para la cual propuso un mecanismo de iones híbridos de dos pasos (ver Esquema 4) (Huisgen et al., 1986).

#### **Esquema 4**

Mecanismos de reacción de cicloadición [3+2] propuesto por Huisgen.

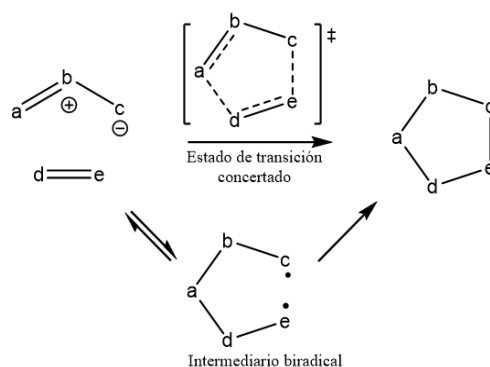


*Nota.* Tomado de (Ríos & Domingo, 2018).

Por otro lado, basándose en varias inconsistencias experimentales con respecto a las sugerencias de Huisgen, Firestone propuso, en 1968, un mecanismo alternativo de dos pasos a través de la formación de un intermedio biradical (ver Esquema 5), pero reconociendo que puede existir una dualidad de mecanismos. Hoy en día, Firestone todavía apoya el mecanismo biradical escalonado después de haber reunido una gran cantidad de evidencia experimental de la presencia de especies biradicales a lo largo de la ruta mecánica de varias reacciones de cicloadición (Ríos & Domingo, 2018).

## Esquema 5

*Mecanismos de reacción de cicloadición [3+2] propuestos por Firestone y Huisgen.*



*Nota.* Tomado de (Ríos & Domingo, 2018).

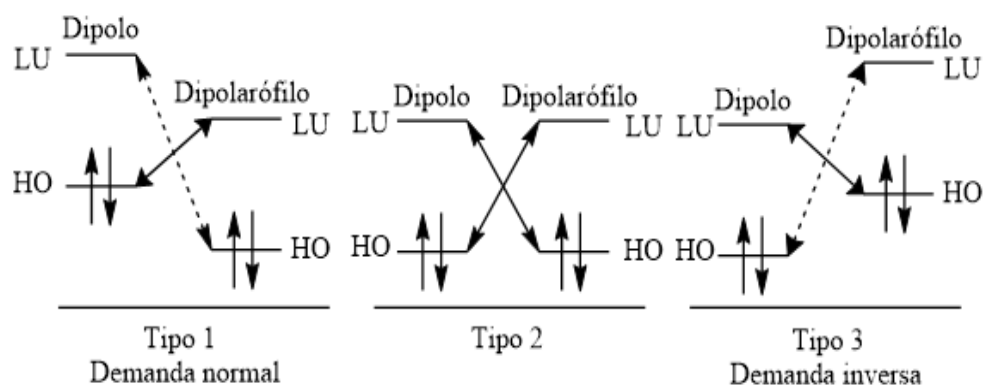
Las distintas reacciones de cicloadición [3+2], al igual que muchas otras, pueden ser también analizadas por la teoría de orbitales moleculares de frontera (FMO) propuesta por Fukui (1981). Esta teoría establece que la interacción más favorable se llevará a cabo superponiendo y mezclando el HOMO y LUMO con la menor separación de energía de tal manera que la velocidad de reacción está inversamente relacionada con la brecha energética; este concepto todavía se utiliza ampliamente hoy en día para estudiar la reactividad en química orgánica (Fukui, 1982).

En la investigación de Sustmann & Trill (1972) aplicó, por primera vez, la teoría de orbitales frontera al estudio del mecanismo de las reacciones de cicloadición [3+2]. Dependiendo de la disposición relativa del HOMO y del LUMO de los reactantes en el diagrama de energía del orbital molecular, Sustmann clasificó las reacciones de cicloadición [3+2] en tres tipos (ver Figura 7): (I) tipo 1 (generalmente llamado como demanda normal de electrones), donde la interacción FMO dominante es la de  $\text{HOMO}_{\text{TAC}}$  con  $\text{LUMO}_{\text{alqueno}}$ ; (II) en el tipo 2, las energías FMO del TAC y el derivado de etileno son similares, por lo que deben considerarse ambos; y finalmente, (III) las cicloadiciones de tipo 3 (generalmente denominadas de demanda inversa de electrones) están dominadas por interacciones entre  $\text{HOMO}_{\text{alqueno}}$  y

LUMO<sub>TAC</sub>, concluyendo que, aunque una plétora de datos podría explicarse en un modelo unificador, las moléculas son más que HOMO y LUMO y, por lo tanto, no se debe intentar sobredibujar este modelo basado en un tratamiento de un electrón simplificado del tipo Hückel (Sustmann, 1974).

### Figura 7

*Clasificación de Sustmann de las cicloadiciones.*



*Nota.* Tomado de (Ríos & Domingo, 2018).

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Aproximaciones sintéticas para la obtención los núcleos 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánicos

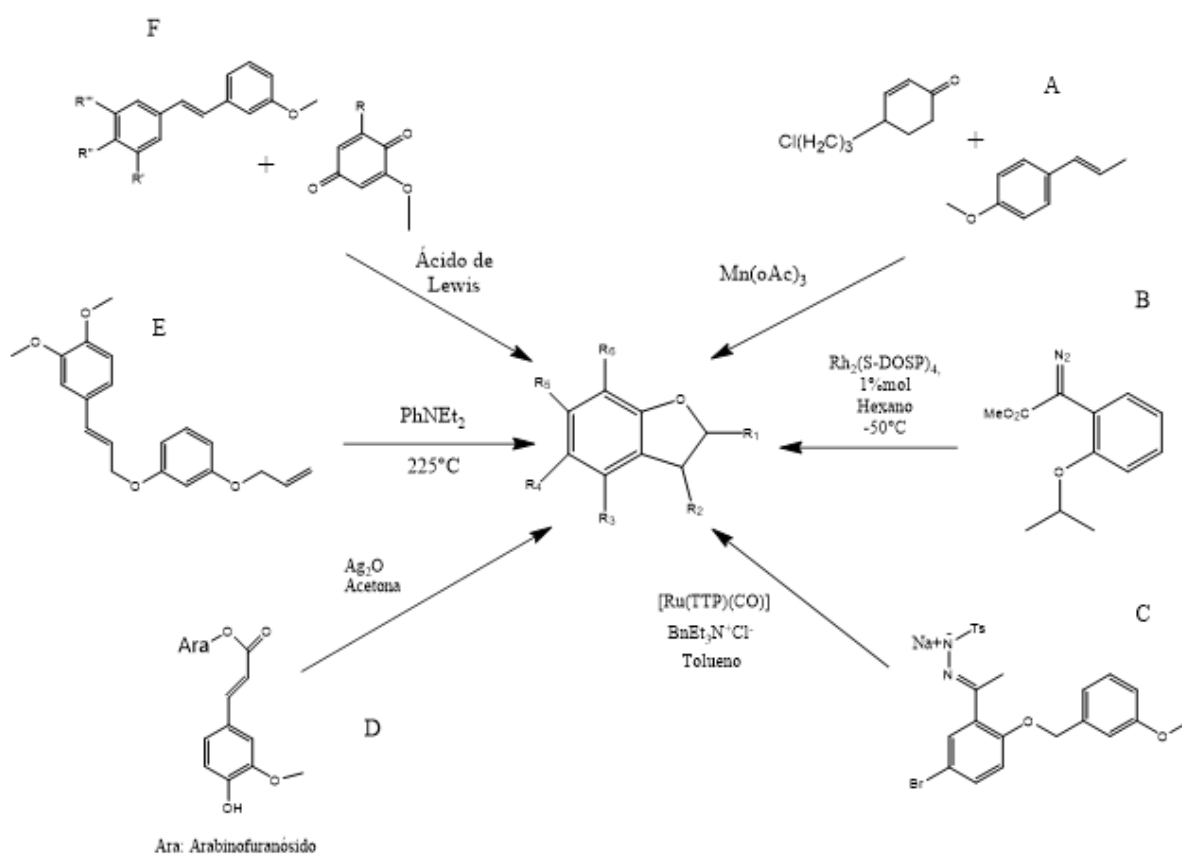
Las problemáticas frente a la construcción anillos de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano presentan un gran reto, por lo que reacciones como el acoplamiento oxidativo de propilfenoles ha sido el método más común para lograr obtener esta gama de compuestos. La biosíntesis de este tipo de compuestos tiene cabida por la formación de radicales fenoxilo procedentes del fenilpropeno, que poseen la capacidad de un acoplamiento mutuo. La síntesis de estos núcleos moleculares con estas propiedades es biomimética. La gran mayoría de este tipo de síntesis son diastereoselectivas, con mayor preferencia en la formación de compuestos cuya configuración es *trans*, aunque hay otras rutas sintéticas que permiten la obtención de compuestos cuya configuración es *cis*.

Múltiples rutas sintéticas pueden ser utilizadas para la obtención de este tipo de compuestos biológicamente activos a partir de distintos tipos de reactivos y catalizadores. La cicloadición oxidativa implementa dentro de sus reactivos estilbenos o arilpropenos [F], alquenos [A], junto con quinonas y/o compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados que son oxidados en presencia de compuestos que actúan como ácidos de Lewis o compuestos de coordinación con metales de transición, llegando a distintos intermediarios iónicos que terminan en una reacción de ciclación debido a la interacción entre estas moléculas. Por otra parte, se añade el homoacoplamiento oxidativo utilizando diferentes agentes oxidantes como enzimas, óxidos de plata, Ag<sub>2</sub>O en acetona [D], ácido nitroso (Zioudrou & Fruton, 1957), entre otros. Los fenilpropenos, como el cinamil fenil éter en la ruta [E], poseen otro tipo de mecanismo para la obtención de estos núcleos, siendo calentado en presencia de *N,N*-dietilanilina, generando un reordenamiento molecular de Claisen-Schmidt, con rendimientos bastante moderados. En las rutas [B] y [C], implican la formación de carbenos, que posteriormente reaccionan de forma intramolecular, con un producto cuya preferencia diastereoselectiva da el isómero *cis* en [B],

producto distinto del que se obtiene cuando se hace uso de los catalizadores metálicos de rodio quirales, obteniendo el isómero *trans* como producto mayoritario bajo estas condiciones (ver Esquema 6).<sup>20</sup>

### Esquema 6

*Algunos métodos sintéticos para acceder a núcleos dihidrobenzo[b]furánicos a partir de diferentes reactivos oxigenados.*

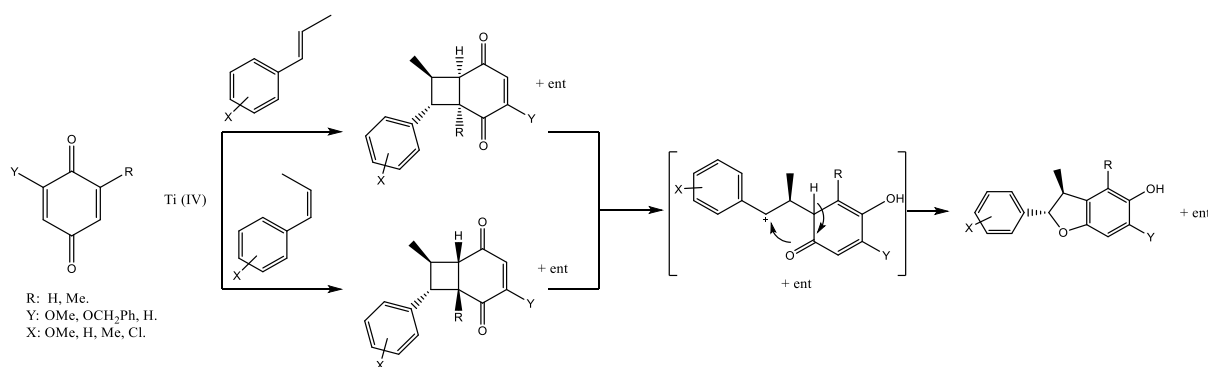


En la búsqueda de distintas herramientas aplicables para la gran versatilidad de las reacciones de cicloadición [3+2] para la construcción de sistemas de anillos carbocíclicos y heteroatómicos, en 1988, Thomas Engler y col., reportaron la síntesis estereoselectiva de una gama de dihidrobenzo[*b*]furanos y biciclo[4.2.0]octanodionas, catalizada por compuestos de titanio (IV),  $\text{TiCl}_4$  y/o  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , agregando alquenos inactivados, con condiciones de baja temperatura,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y diclorometano (ver Esquema 7). En general, la obtención del

correspondiente dihidrobenzo[*b*]furano está condicionada por el catalizador que se implemente; el uso del  $\text{TiCl}_4$  da como resultado la obtención de los aductos de la cicloadición [3+2]; sin embargo, la mezcla del  $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , produce la síntesis de aductos via [2+2], por lo que el uso de una proporción adecuada de esta mezcla, en algunos casos, hace posible la obtención mayoritaria del cicloaducto dihidrobenzo[*b*]furánico o el respectivo ciclobutano (Engler et al., 1988).

### Esquema 7

*Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-benzoquinonas y derivados de  $\beta$ -metilestirenos.*



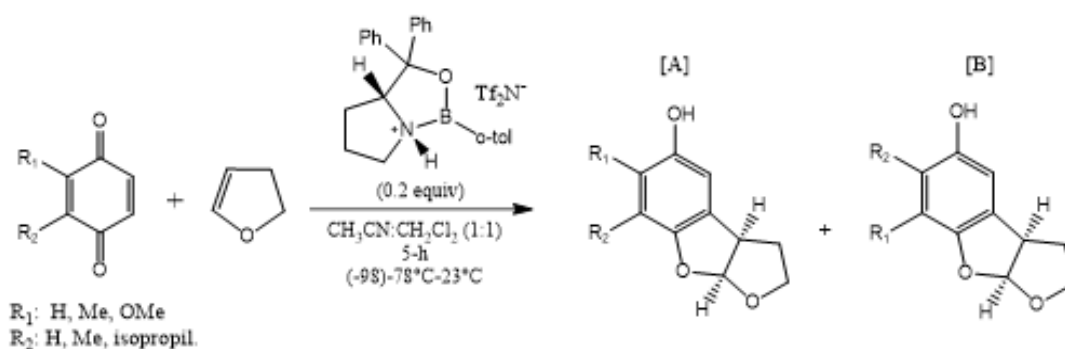
*Nota.* Tomado de (Engler et al., 1988).

Zhou & Corey (2005), presentaron una novedosa ruta sintética enantioselectiva para la obtención de núcleos furánicos, implementando derivados de la 1,4-benzoquinona y éteres vinílicos, siendo catalizada por un compuesto quiral, triflimida de (*R*)-oxazaborolidinio. Dentro de los distintos productos obtenidos, se destaca la aflatoxina B<sub>2</sub>, siguiendo una serie de reacciones que van desde la adición de un aldehído, oxidación y reducción, siendo posteriormente caracterizada e identificada de manera inequívoca con todas las propiedades físicas reportadas de este compuesto. En la síntesis de estos compuestos, el uso de quinonas asimétricas da lugar a dos posibles regioisómeros cuyo producto principal es el compuesto [A] (ver Esquema 8). Se resalta el hecho de que bajo las condiciones implementadas para estos

núcleos heteroatómicos, los resultados fueron bastante óptimos, obteniendo rendimientos de reacción por encima del 63%; asimismo, el uso en la síntesis del derivado furánico con el enantiómero S del catalizador, da como producto mayoritario el respectivo cicloadducto [2+2] entre los reactantes implementados.

### Esquema 8

Reacción de cicloadición [3+2] entre derivados de la 1,4-benzoquinonas y el 2,3-dihidrofurano.

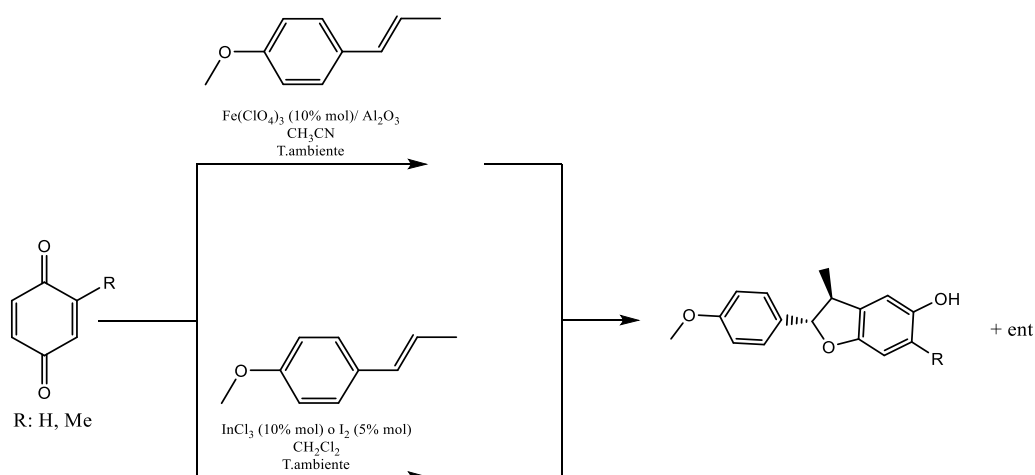


Nota. Tomado de (Zhou & Corey, 2005).

Posteriormente, dos investigaciones fueron realizadas por parte de Itoh y Yadav, con sus respectivos colaboradores, utilizando este tipo de reacciones de cicloadición para la síntesis de los correspondientes derivados 2,3 dihidrobenzo[*b*]furánicos, dentro de los que se destacan el uso del *trans*-anetol y la benzoquinona, siendo una reacción esteroselectiva en la que se implementaron catalizadores con una amplia gama de usos en la química sintética, como el ión férrico ( $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ ) (Ohara et al., 2002), sal de indio ( $\text{InCl}_3$ ), además de hacer uso de yodo ( $\text{I}_2$ ) (Yadav et al., 2003). Las olefinas implementadas eran derivados del estireno, en la que las especies *trans* asimilaron mucho mejor las condiciones a las que fueron sometidas estas moléculas, obteniendo rendimientos mayores del 52% (Esquema 9).

## Esquema 9

Reacción de cicloadición [3+2] entre el *trans*-anetol y derivados de las 1,4-benzoquinonas.

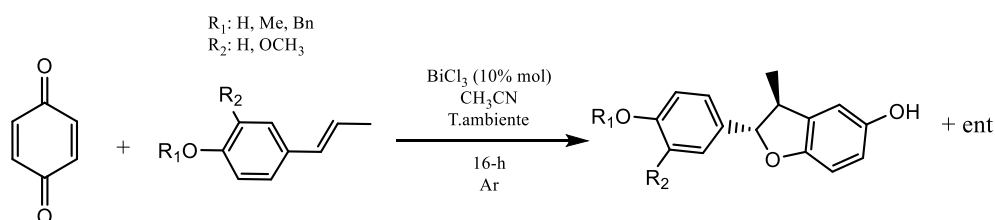


*Nota.* Tomado de (Yadav et al., 2003; Ohara et al., 2002).

El constante avance de las rutas sintéticas de este tipo de compuestos permitió que, en el trabajo de tesis doctoral, Romero (2010), en constante uso de la síntesis química ambientalmente sostenible, química verde, implementaran el uso de catalizadores con metales menos tóxicos, y materias primas naturales extraídas del anís estrellado por hidrodestilación, como el *trans*-anetol. Otros fenilpropanoides comerciales tales como el isoeugenol, isohomogonol y *O*-bencilisoeugenol fueron implementados para la distintiva ruta sintética catalizada por un compuesto de bismuto mucho más amigable con el medio ambiente,  $\text{BiCl}_3$ , acetonitrilo como solvente a temperatura ambiente, durante 16 horas aproximadamente (ver Esquema 10). Subsecuentemente a la obtención de los correspondientes núcleos dihidrobenzo[*b*]furánicos, dichos compuestos fueron *O*-funcionalizados, agregando un posible valor medicinal promisorio a esta nueva gama de compuestos.

### Esquema 10

Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-benzoquinona y fenilpropenoides catalizada por  $\text{BiCl}_3$ .



Nota. Tomado de (Romero, 2010).

### 3.2. Aproximaciones sintéticas para la obtención los núcleos benzo[*b*]furánicos

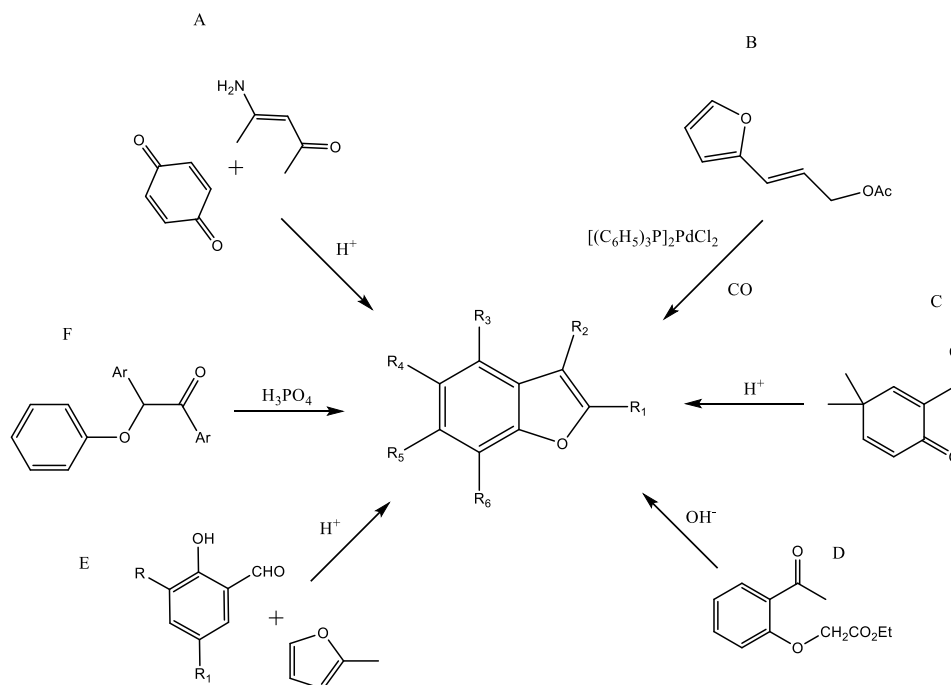
La búsqueda de alternativas viables para la obtención de los núcleos benzo[*b*]furánicos ha sido ampliamente explotada por distintos investigadores debido al elevado potencial biológico de muchos de estos compuestos. Por otro lado, en comparación con su análogo isoelectrónico, el indol, se encuentra menos disponible en la naturaleza. La gama de esfuerzos sintéticos para la obtención de este núcleo es amplia, los cuales van desde reacciones fotoquímicas, de Sonogashira, de acoplamiento, de heterociclación, entre otras (Kadieva & Oganessian, 1997).

Dentro de todo el arsenal de reacciones que se pueden utilizar para el acceso a estos compuestos (Esquema 11) se encuentra el método de Nenitzescu, en el que se hace uso de benzoquinonas con enaminas en medio ácido que llevan a una ciclación [A]. Además, otros tipos de compuestos han sido empleados, los acetatos de (*E*)-3-(furan-2-il)alilo, a los cuales se les hace una carbonilación catalizada por  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , seguido de la interacción entre el carbono carbonílico y la  $\beta$  posición del heterociclo, completando de esta forma la obtención del correspondiente benzo[*b*]furano una vez terminada la ciclación [B]. Del mismo modo, las ciclohexadienonas han sido compuestos que, tratados en un medio ácido, permiten la obtención del anillo benzo[*b*]furánico mediante la autociclación de su precursor [C].

Muchos tipos de cicloadiciones intramoleculares de las 2-alcoxiacetofenonas han sido convertidas en los correspondientes 2-alkil-3-metilbenzo[*b*]furanos en medio básico; este método sintético permite la obtención de distintos benzo[*b*]furanos que se encuentran enlazados entre estos por el correspondiente grupo sustituyente [D] (Miao et al., 2019). Los métodos de condensación permiten la interacción entre derivados de salicilaldehído con 2-metilfuranos en medio ácido, resultando la formación de una gama de compuestos dentro de los que se encuentra el 3-furilbenzo[*b*]furano [E]. Por último, La ruta [F] muestra la ciclación intramolecular de 2-ariloxi-1,2-diariletanos u otros alcoxibencenos activados por calentamiento en presencia de cantidades catalíticas de ácido polifosfórico, que se pueden utilizar para la producción de benzo[*b*]furanos con sustituyentes aromáticos en los carbonos de la posición 2 y/o 3 (Kadieva & Oganessian, 1997).

### Esquema 11

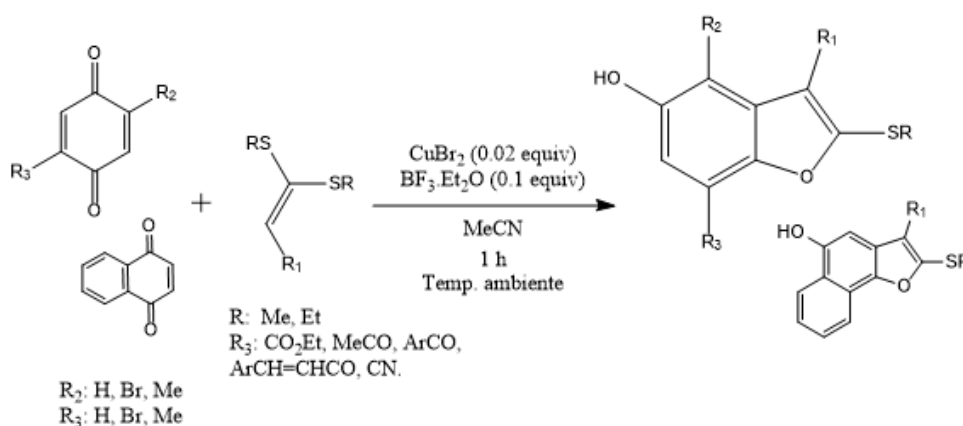
*Algunos métodos sintéticos para acceder a núcleos benzo[*b*]furánicos a partir de diferentes reactivos oxigenados.*



Liu et al., (2010) desarrollaron una nueva aplicación de ditioacetales de cetena activados con bromuro de cobre (II) como nucleófilos en química orgánica. Bajo la co-catálisis de bromuro de cobre (II) (2,0 mol %) y eterato de trifluoruro de boro (10 mol %), la adición conjugada y la ciclación secuencial de ditioacetales de cetena sustituidos con un grupo atrayente de electrones con *p*-quinonas en acetonitrilo a temperatura ambiente producen una nueva variedad de benzo[*b*]furanos (Esquema 12). Esta cicloadición formal [3+2] exhibió un método general para la síntesis catalítica de nuevos núcleos de benzo[*b*]furanos polifuncionalizados, cuyos factores positivos de este método son los materiales de partida fácilmente disponibles, catalizadores baratos, condiciones de reacción suaves, acompañados de buenos rendimientos y una amplia gama de potencial sintético para los productos de benzo[*b*]furano; asimismo, se estudiaron otras transformaciones de los benzo[*b*]furanos resultantes en 2-aminobenzo[*b*]furanos, además de investigar en la obtención de los derivados de benzo[*b*]furo[2,3-*d*]pirimidinas.

### Esquema 12

*Reacción de cicloadición [3+2] entre derivados de las 1,4-benzoquinonas y ditioacetales.*

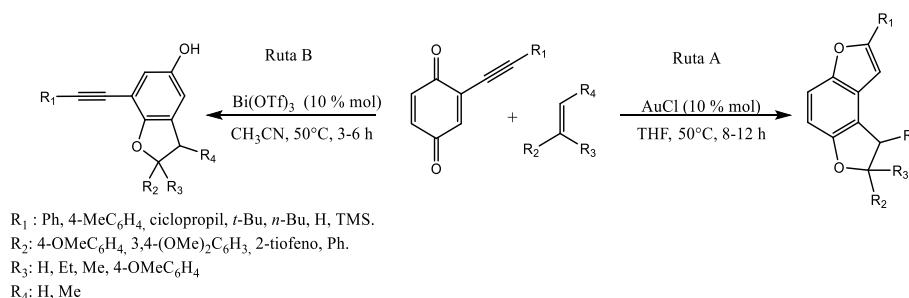


*Nota.* Tomado de (Liu et al., 2010).

Zhang et al., (2013) reportaron la reacción de alto regiocontrol de 1,4-benzoquinonas sustituidas y alquenos activados, continuando con el trabajo previamente hecho por Engler et al., (1988), en el que la regioselectividad depende de la naturaleza y de la cantidad de equivalentes del ácido de Lewis implementados para catalizar la reacción. En el estudio sintético de la ruta, la naturaleza del catalizador  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , actúa como un ácido de Lewis y el  $\text{AuCl}$  (Esquema 13), como un ácido  $\pi$ ; compuestos que permiten activación carbofílica de enlaces  $\pi$  con la ayuda de cationes o complejos de metales de transición, en la que el intermediario que se estima dada la interacción entre la benzoquinona y el catalizador  $\text{AuCl}$ , permite que se lleve a cabo un ataque nucleofílico del oxígeno del C1-carbónico al enlace triple electrofílico. Enfatizando en los cálculos computacionales, las superficies de energía potencial indican que ambas reacciones pueden proceder con barreras de activación razonables. La reacción catalizada por  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  presenta una vía concertada altamente asincrónica; la reacción catalizada por  $\text{AuCl}$  también se desarrolla de forma escalonada. Para la reacción catalizada por  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , la especie catalítica real no está clara; ya que el  $\text{Bi}(\text{OTf})_2^+$  también es una posible especie catalítica para esta reacción.

### Esquema 13

*Reacción de cicloadición [3+2] entre 2-alquinil-1,4-benzoquinonas y derivados estirénicos.*



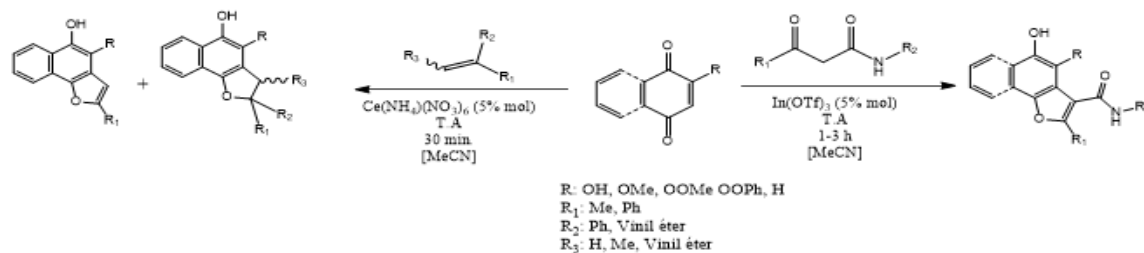
*Nota.* Tomado de (Zhang et al., 2013).

El creciente uso de esta metodología, agregó la implementación de nuevos agentes catalizadores para obtener novedosos compuestos con núcleos (dihidro)benzo[*b*]furánicos. El nitrato cérico de amonio (CAN) ha sido bien conocido como reactivo oxidante durante mucho tiempo y posee varias ventajas, además de amplias aplicaciones para la síntesis de medicamentos y productos naturales bioactivos. A lo largo del tiempo, esta especie está emergiendo como un catalizador muy poderoso para la formación de enlaces C-C, reacciones multicomponentes y síntesis de varios heterociclos como el indol, pirazoles, benzotiazoles, piperidinas, cumarinas, tetrahidropiranos, tetrahydroquinolinas, y quinolinas. Por lo tanto, su bajo costo, fácil disponibilidad y tolerancia a la humedad, junto con su buena acidez, han impulsado el uso en la investigación para la síntesis de dihidronafto[1,2-*b*]furanos biológicamente útiles (Xia & Lee, 2013).

Xia & Lee, 2013) reportaron rutas novedosas para las síntesis eficientes *one-pot*, regio y estereoselectivas de una variedad de dihidronafto-[1,2-*b*]furanos, utilizando la cicloadición formal [3+2] catalizada por CAN de 1,4-naftoquinonas y olefinas, llegando a obtener la furomollugina en dos simples pasos. Se destaca que el CAN produce compuestos cuya isomería es *cis* en tiempos de reacción menores en comparación con los otros catalizadores. En el trabajo de Xia & Lee, (2014), reportaron otra ruta sintética de nafto[1,2-*b*]furan-3-carboxamidas, partiendo de 1,4-naftoquinonas o benzoquinonas con  $\beta$ -cetoamidas catalizada por In(OTf)<sub>3</sub>. Las reacciones entre las benzoquinonas y las cetoamidas dieron lugar a productos con un rendimiento entre 81-98%. En particular, no se detectó la obtención de otros regioisómeros en estas reacciones (ver Esquema 14).

## Esquema 14

Reacción de cicloadición [3+2] entre 1,4-naftoquinonas o benzoquinonas con  $\beta$ -cetoamidas y olefinas activadas catalizada por ácidos de Lewis.



Nota. Tomado de (Xia & Lee, 2013; Xia & Lee, 2014).

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; asimismo, se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica determinante del cáncer, es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis, la cual es la principal causa de muerte por cáncer determina por Instituto Nacional del Cancer (2023).

Hablar sobre el cáncer ha generado un temor desmedido en toda comunidad, siendo asociado con síntomas de sufrimiento leves o agonizantes, que posteriormente pueden ser la causa de muerte de personas que se vean afectadas. Estos aspectos relacionados con el cáncer, han sido justificados con el conocimiento de sus consecuencias en la población.

Políticamente el mundo se encuentra clasificado en dos grupos: el mundo desarrollado, y la parte en vía de desarrollo. En el año 2006, la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC) determinó que el 53% de los casos reportados, junto con el 60% de las

muerter proceden del mundo subdesarrollado (Solidoro, 2006). En ese mismo año el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2006) llevó a cabo un estudio donde se demostró que los tumores malignos forman una tasa creciente de mortalidad poblacional colombiana anual de más de 30.000 personas, siendo un 9 % de hombres y 12 % de mujeres los que padecen estos tumores a una edad no superior a los 64 años.

En el año 1960, dentro de la tasa de mortalidad en Colombia, los tumores malignos estaban en el sexto lugar, siendo el 3,7 % del total de muertes. Más adelante, en el año 2000, se ubicó en el tercer lugar, acompañada por muertes cardiovasculares y violencia, representando el 14,7 % de los fallecimientos. Estos datos dan a conocer el escaso efecto de las acciones en el área de la salud al respecto, teniendo como principales antagonistas de esta situación, el cáncer de estómago en ambos sexos, de próstata y de pulmones en hombres, y, por último, cáncer de seno y de cuello uterino en el caso de las mujeres (Silvestre & Puente, 2008), cifras que actualmente continúan aumentando de forma desmesurada.

El tratamiento del cáncer tiene actualmente un enfoque multidisciplinario. Desde que se diagnostica clínica e histopatológicamente, hasta que comienza el tratamiento específico, lo cual implica a varios especialistas en un comité oncológico donde se planifica y trata de forma protocolizada la estrategia a seguir. A pesar de los avances de los últimos años, el tratamiento de estos procesos patológicos sigue siendo complejo, teniendo que utilizar una terapia agresiva con hospitalizaciones prolongadas y protocolos de tratamiento que presentan una alta morbilidad, demostrando que el tratamiento con cirugía oncológica, como con radioterapia y quimioterapia, dejan secuelas o efectos adversos en el paciente (Sáez et al., 2010).

Dentro de todos los cuestionamientos planteados frente a las alternativas medicinales para dichos tratamientos, en los que más se ha enfatizado la química medicinal es en resolver si las implementaciones de los nuevos compuestos heterocíclicos permitirán una mayor eficiencia en los tratamientos de estas enfermedades carcinogénicas, objetivo principal de

dichas investigaciones. Dicho lo anterior, numerosos investigadores han dedicado gran parte de sus esfuerzos en la obtención de nuevas moléculas con distintas características y propiedades fisicoquímicas mediante diversas vías sintéticas, enriqueciendo de esta forma una quimioteca universal, ya sea de compuestos obtenidos de la naturaleza o realizando modificaciones sintéticas (hemisíntesis) a compuestos naturales, con el fin de llegar a nuevos derivados muchísimo más potentes que sus análogos.

A partir de lo anterior, para el presente trabajo se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Se podrá llevar a cabo la síntesis simple y eficiente y la correspondiente caracterización molecular de nuevos derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos, compuestos con promisoría actividad anticancerígena?

## 5. HIPÓTESIS

Se accederá de forma fácil y eficiente a los nuevos derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos, compuestos de interés medicinal, mediante una ruta sintética de tres pasos, que incluye: 1) la reacción de cicloadición entre quinonas y derivados estirénicos, catalizada por ácidos de Lewis, 2) la correspondiente aromatización oxidativa para acceder al núcleo benzo[*b*]furánico, y finalmente, 3) la reacción de *O*-funcionalización para introducir el fragmento aminoalquilo de interés. Dichos compuestos serán debidamente caracterizados fisicoquímica y espectroscópicamente.

## 6. JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos contra enfermedades graves están bastante limitados debido a la ineficiencia terapéutica, como baja selectividad en los sitios de interés por los métodos comúnmente utilizados, además de los efectos secundarios ocasionados al uso de estos

fármacos convencionales. Para poder solventar todas estas problemáticas, la investigación se ha centrado en el descubrimiento de nuevos agentes bioactivos para el tratamiento de dichas enfermedades (Gerber, 2008).

En los últimos 10 años, las terapias dirigidas, que incluyen tanto anticuerpos monoclonales, como moléculas pequeñas inhibitoras, han cambiado significativamente el rumbo en los tratamientos contra el cáncer. Algunos de estos compuestos han pasado a formar parte de los tratamientos contra diferentes problemáticas comunes. Aspectos como los mecanismos de acción y la toxicidad de las terapias dirigidas difieren respecto a la de los compuestos utilizados en tratamientos convencionales, teniendo mayor tolerancia en muchos casos frente a tratamientos quimioterapéuticos (Gerber, 2008). Dicho lo anterior, esta investigación se centró en la síntesis de derivados de 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos, que permitan alternativas para tratamientos innovadores y mucho más sostenibles que las vías actuales, implementando una reacción catalizada entre quinonas junto con olefinas.

## 7. OBJETIVOS

### Objetivos generales

- Diseñar, sintetizar y caracterizar nuevos compuestos heterocíclicos de tipo 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos, compuestos con promisorio actividad antitumoral.

### Objetivos específicos

- Obtener núcleos dihidrobenzo[*b*]furánicos 3a-f, implementando la reacción de cicloadición formal [3+2] catalizada por un ácido a partir de benzoquinonas 1a-c y derivados del estireno 2a-d.
- Sintetizar derivados de 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles 4a-f mediante la oxidación de los núcleos 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánicos 3a-f.
- Sintetizar los distintos 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos 5a-f y 6a-e haciendo uso de la síntesis de Williamson bajo condiciones básicas sobre los 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles 4a-f y cloruros de aminoalquilo.
- Caracterizar y elucidar estructuralmente todos los compuestos sintetizados mediante diferentes métodos instrumentales disponibles como espectroscopia Infrarroja (IR), Resonancia magnética nuclear (RMN) y cromatografía de gases-masas (CG-EM).
- Preparar muestras significativas de los productos sintetizados, las cuales serán enviadas a laboratorios especializados para la evaluación de su potencial bioactivo.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 Consideraciones generales

Los reactivos y disolventes implementados durante el proceso de síntesis fueron obtenidos a través de las compañías MERCK y Sigma-Aldrich, resaltando que fueron utilizados sin haber realizado un proceso de purificación adicional previo a su uso. Por otra parte, los solventes utilizados durante los procedimientos pasaron procesos de destilación y secado. Los productos en cada etapa de reacción fueron previamente analizados de su correspondiente crudo de reacción mediante la técnica de capa fina (TLC) con placas de sílica gel PF<sub>254</sub> en hojas de aluminio marca MERCK; analizando de este modo la pureza y las propiedades de estos productos durante el proceso. Las placas cromatográficas fueron reveladas haciendo uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline-model CM-10 a longitudes de onda de 366 y 254 nm.

La separación y purificación de los compuestos 3a-f y 4a-f se realizó mediante la técnica de cromatografía en columna (CC) usando sílica gel de 60-120 mesh como soporte sólido, como fase móvil de estas columnas mezclas de éter de petróleo:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Adicionalmente, los compuestos O-funcionalizados 5a-f y 6a-e fueron purificados por la metodología de placas preparativas usando sílica gel 60 (0.2-0.5 mm) como fase estacionaria y la fase móvil para este tipo de placas fue una mezcla de diclorometano:metanol.

### 8.2 Equipos

La elucidación molecular de los compuestos se realizó mediante el uso de distintas técnicas instrumentales, dentro de las que se encuentran la espectroscopía infrarroja (IR), cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (CG-EM) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo usado para la toma de los espectros IR fue un espectrómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. Los espectros obtenidos se registraron en las escalas de transmitancia y número de onda,  $\text{cm}^{-1}$ .

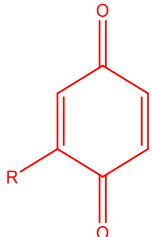
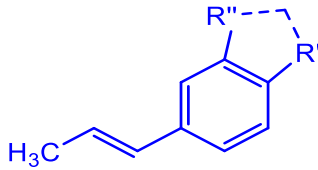
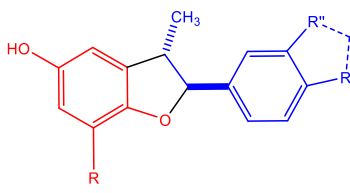
Para el análisis de los compuestos por espectrometría de masas se hizo uso de un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400, utilizando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo. Los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hz y la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (q) cuartete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (dddd) doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

### 8.3 Síntesis de los *trans*-2-*aryl*-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos precursores mediante una reacción de cicloadición formal [3+2].

**Tabla 1**

Gama de compuestos precursores **1a-c**, **2a-d** y *trans*-2-*aryl*-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f**.

<b>1a-c</b>		<b>1a</b>	R=H		
		<b>1b</b>	R=CH <sub>3</sub>		
		<b>1c</b>	R=Cl		
<b>2a-d</b>		<b>2a</b>	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	<i>Trans</i> -anetol
		<b>2b</b>	R'=OH	R''=OCH <sub>3</sub>	Isoeugenol
		<b>2c</b>	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=OCH <sub>3</sub>	Homoisoeugenol
		<b>2d</b>	R'+R''=O-CH <sub>2</sub> -O		Isosafrol
<b>3a-f</b>		<b>3a</b> ( <b>1a+2a</b> )	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H
		<b>3b</b> ( <b>1a+2b</b> )	R=H	R'=OH	R''=OCH <sub>3</sub>
		<b>3c</b> ( <b>1b+2a</b> )	R=CH <sub>3</sub>	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H
		<b>3d</b> ( <b>1c+2a</b> )	R=Cl	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H
		<b>3e</b> ( <b>1a+2c</b> )	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=OCH <sub>3</sub>
		<b>3f</b> ( <b>1a+2d</b> )	R=H	R'+R''=O-CH <sub>2</sub> -O	

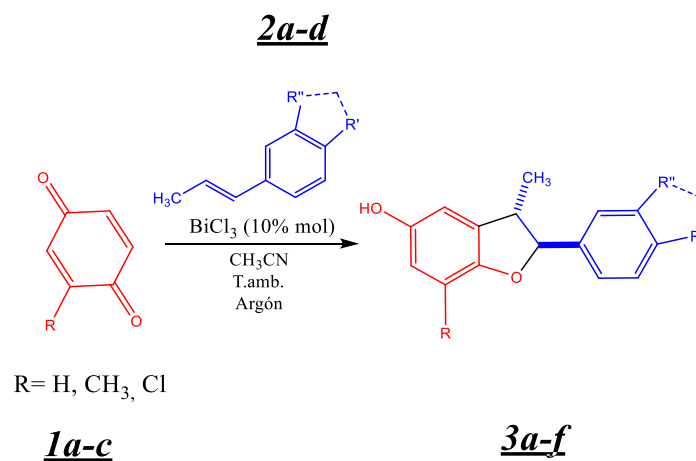
#### Metodología general

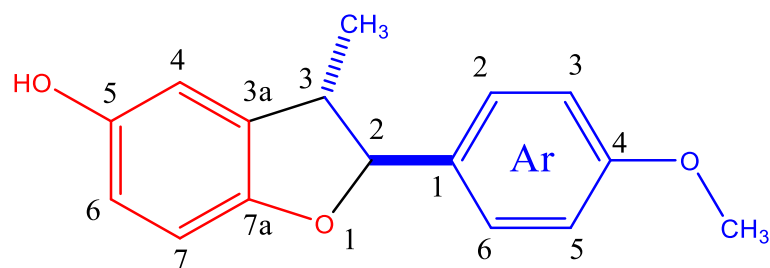
El primer paso sintético de la investigación se basa en una reacción sencilla que conlleva a una interacción mediante una cicloadición formal [3+2] entre derivados de la 1,4-benzoquinona **1a-c** y derivados del estireno **2a-d** catalizada por un ácido de Lewis. En un balón fondo redondo de 100 mL de capacidad junto con una barra de agitación magnética, se disolvieron (10 mmol) de los respectivas benzoquinonas **1a-c**, con 10 mL de acetonitrilo anhidro (CH<sub>3</sub>CN). Posteriormente, se adicionaron (12 mmol) de los estirenos **2a-d** dejando el

sistema en agitación moderada hasta homogenización completa de la mezcla. Luego de 10 minutos de agitación se adicionó el catalizador ( $\text{BiCl}_3$ ) al (10% mol) disuelto en 5 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la adición del catalizador se procede a cerrar el sistema haciendo uso de un septum, dejando este con un flujo de argón para la obtención de una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se dejó durante 16 horas con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, el crudo fue analizado por capa fina (CCF), se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando como eluyente una solución de éter de petróleo:acetato de etilo, para la obtención de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos.

### Esquema 15

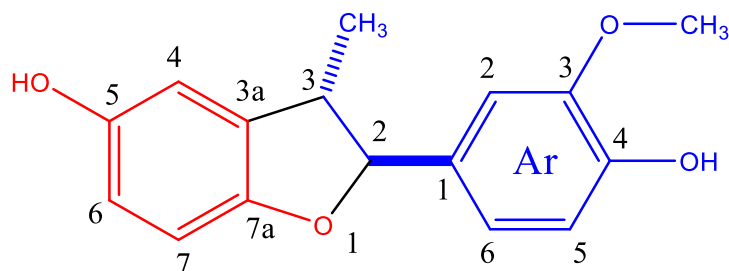
Síntesis de los núcleos *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furánicos 3a-f.



***Trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenc[*b*]furan-5-ol 3a**Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

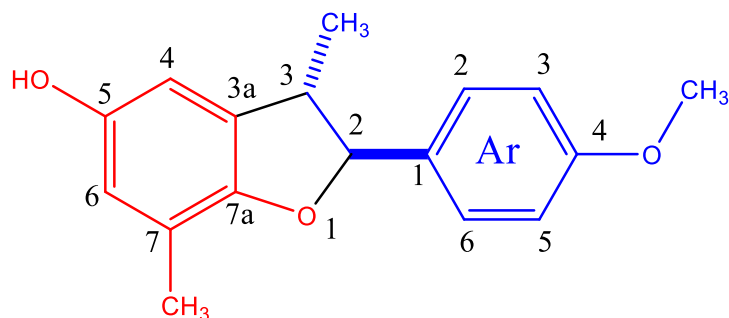
Masa molar(g/mol): 256,30

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (9.25 mmol) de benzoquinona 1a, 1.64 g (11.10 mmol) de *trans*-anetol 2a (98%); empleando 0.29 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo con rendimiento de 80%. **IR (ATR):** 3390, 3120, 2930, 1610, 1242 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.36 (dd, 8.70, 2.1 Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 6.92 (dd, 8.70, 2.1 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **7-H**), 6.64 (dd, 2.7, 0.6 Hz, 1H, **4-H**), 6.61 (ddd, *J* = 8.3, 2.7, 0.9 Hz, 1H, **6-H**), 5.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **2-H**), 3.82 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.39 (ddt, *J* = 9.0, 7.6, 6.2 Hz, 1H, **3-H**), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.72, 153.13, 150.12, 133.37, 132.72, 127.81 (**x2**), 114.55, 114.15 (**x2**), 111.27, 109.59, 92.72, 55.45, 45.66, 17.61. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 4.294 min), *m/z*: 256.1 (M<sup>+</sup>, 100), 241.1 (Φ<sub>1</sub>, 47), 225.1 (Φ<sub>2</sub>, 10), 213.1 (Φ<sub>3</sub>, 17), 147 (Φ<sub>4</sub>, 21), 121.1 (48), 77 (13).

***Trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-ol 3b**Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

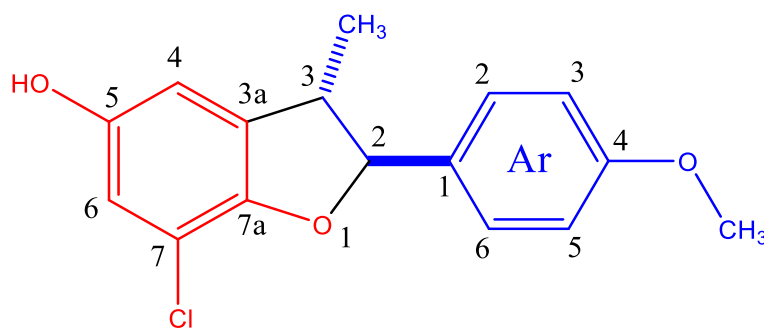
Masa molar (g/mol): 272,30

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (9.25 mmol) de benzoquinona 1a, 1.82 g (11.10 mmol) de isoeugenol 2b (98%); empleando 0.29 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco con rendimiento de 85%. **Punto de fusión:** 106-108 °C. **IR (ATR):** 3460, 3115, 2932, 1635, 1298 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.97 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H, **7-H**), 6.91 (d, 1.9 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.90 (dd, *J*= 8.3, 1.9 Hz, 2H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.70 (dd, *J*= 8.3, 0.7 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.65 (dd, *J*= 2.7 Hz, 1H, **4-H**), 6.63 (dd, *J*= 8.2, 2.7, 0.9 Hz, 1H, **6-H**), 5.03 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H, **2-H**), 3.88 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.38 (m, 1H, **3-H**), 1.35 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 152.98, 150.14, 146.81, 145.74, 133.28, 132.38, 119.71, 116.18, 114.42, 114.28, 111.14, 109.52, 108.68, 93.01, 56.00, 45.61, 17.35. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 5.359 min), *m/z*: 272.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 257.1 (47), 229.1 (13), 137 (26).

***Trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol 3c**Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

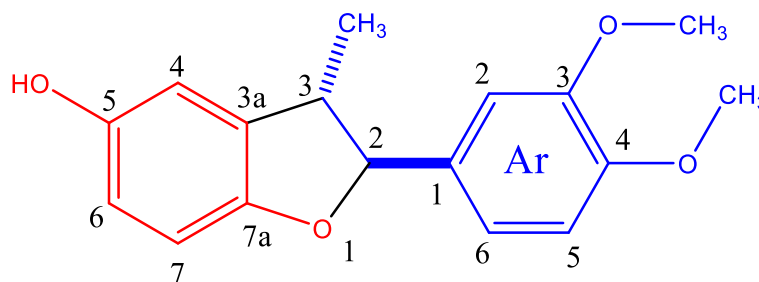
Masa molar (g/mol): 270,33

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.25 g (2.04 mmol) de benzoquinona ***1b***, 0.33 g (2.44 mmol) de *trans*-anetol ***2a*** (98%); empleando 0.064 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 3.75 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con rendimiento de 83%. **Punto de fusión:** 82-84 °C. **IR (ATR):** 3430, 3107, 2901, 1617, 1254 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.36 (dd, *J* = 8.75, 2.0 Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 6.90 (dd, *J* = 8.75, 2.0 Hz Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.47 (m, *J* = 0.9 Hz, 2H, **4-H y 6-H**), 5.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **2-H**), 3.82 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.43 – 3.31 (m, 1H, **3-H**), 2.21 (m, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.61, 151.50, 149.95, 133.04, 132.34, 127.80 (**x2**), 123.63, 114.09 (**x2**), 111.23, 108.32, 92.22, 55.40, 45.98, 17.65, 15.41. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> =4.523, 4.861 min), *m/z*: 270.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 255.1 (35), 227.1 (21), 149 (16), 121.1 (37), 77 (14). **NOTA:** La molécula presenta dos regioisómeros, quedando reportado el regioisómero que tiene el grupo metilo en la posición 7 del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico.

***Trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenc[*b*]furan-5-ol 3d**Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>

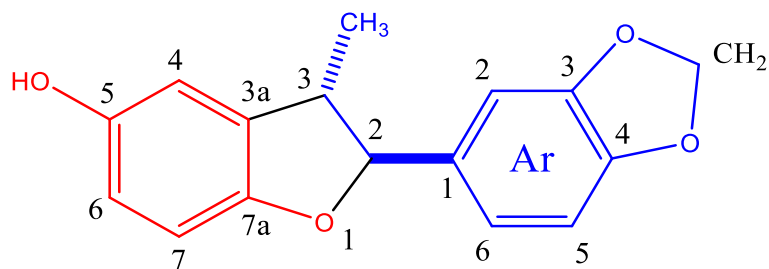
Masa molar (g/mol): 290.74

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.25 g (1.75 mmol) de benzoquinona (95%) 1c, 0.34 g (2.10 mmol) de *trans*-anetol 2a (98%); empleando 0.055 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 3.75 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo oscuro con rendimiento de 72%. **IR (ATR):** 3480, 3086, 2890, 1650, 1236 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.44 – 7.29 (dd, 2H, *J* = 8.82, 2.0 Hz, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 6.86 (dd, *J* = 8.82, 2.0 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.68 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H, **6-H**), 6.55 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H, **4-H**), 5.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **2-H**), 3.81 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.50 – 3.37 (m, 1H, **3-H**), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.89, 150.42, 149.33, 134.61, 131.99, 127.94 (**x2**), 115.11, 114.56, 114.18 (**x2**), 110.03, 93.18, 55.48, 46.42, 17.68. **CG-EM (EI-70 eV)** (*t<sub>R</sub>* = 6.143 min), *m/z*: 290.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 275 (30), 121 (75), 77 (15).

***Trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol 3e**Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 286,33

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (9.25 mmol) de benzoquinona 1a, 1.97 g (11.10 mmol) de *homo*-isoeugenol 2c; empleando 0.29 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco con rendimiento de 84%. **Punto de fusión:** 102-104 °C. **IR (ATR):** 3590, 3150, 3002, 1645, 1240 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.98 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.95 (dd, *J*= 8.2, 2.0 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.86 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, **7-H**), 6.70 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.65 (dd, *J*= 2.9, 0.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.62 (ddd, *J*= 8.3, 2.7, 0.9 Hz, 1H, **6-H**), 5.05 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H, **2-H**), 3.88 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.87 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.46 – 3.34 (m, 1H, **3-H**), 1.36 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.03, 150.29, 149.30, 149.17, 133.30, 133.06, 119.08, 114.50, 111.21, 111.12, 109.60, 109.35, 92.96, 56.04, 56.01, 45.65, 17.46. **CG-EM (EI-70 eV)** (*t<sub>R</sub>* = 5.530 min), *m/z*: 286.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 271.1 (38), 151.1 (27), 91 (9).

***Trans*-2-(benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol 3f**Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

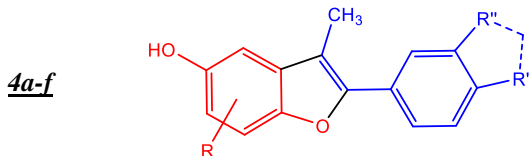
Masa molar (g/mol): 270,28

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (9.25 mmol) de benzoquinona 1a, 1.80 g (11.10 mmol) de isosafrol 2d; empleando 0.29 g de tricloruro de bismuto (10% mol) en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Posteriormente a la purificación, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco con rendimiento de 86%. **Punto de fusión:** 100-102 °C. **IR (ATR):** 3430, 3097, 2952, 1623, 1230 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.93 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.87 (ddd, *J*= 8.3, 1.7, 0.7 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.80 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H, **7-H**), 6.69 (dd, *J*= 8.3, 0.7 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.64 (dd, *J*= 2.7, 0.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.61 (ddd, *J*= 8.2, 2.7, 0.9 Hz, 1H, **6-H**), 5.96 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 5.03 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, **2-H**), 3.35 (m, *J*= 9.0, 7.7, 6.8, 5.8 Hz, 1H, **3-H**), 1.36 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.09, 150.12, 148.08, 147.71, 134.62, 133.21, 120.10, 114.60, 111.28, 109.62, 108.31, 106.71, 101.25, 92.80, 45.82, 17.75. **CG-EM (EI-70 eV)** (*t<sub>R</sub>* = 5.130 min), *m/z*: 270.1 (M<sup>+</sup>, 100), 255.1 (21), 227.1 (10), 197.1 (9), 135 (43), 77 (12).

**8.4. Aromatización oxidativa de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos precusores para la obtención de los correspondientes 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos.**

**Tabla 2**

Gama de compuestos 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**.

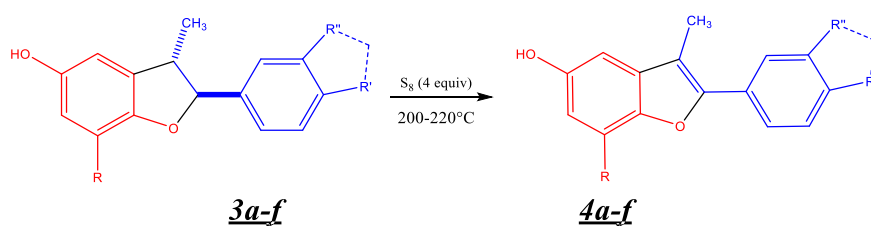
 <p><u><b>4a-f</b></u></p>	<b>4a</b>	R: H	R': OCH <sub>3</sub>	R'': H
	<b>4b</b>	R: H	R': OH	R'': OCH <sub>3</sub>
	<b>4c</b>	R: CH <sub>3</sub>	R': OCH <sub>3</sub>	R'': H
	<b>4d</b>	R: Cl	R': OCH <sub>3</sub>	R'': H
	<b>4e</b>	R: H	R': OCH <sub>3</sub>	R'': OCH <sub>3</sub>
	<b>4f</b>	R=H	R'=R'': O-CH <sub>2</sub> -O	

**Metodología general**

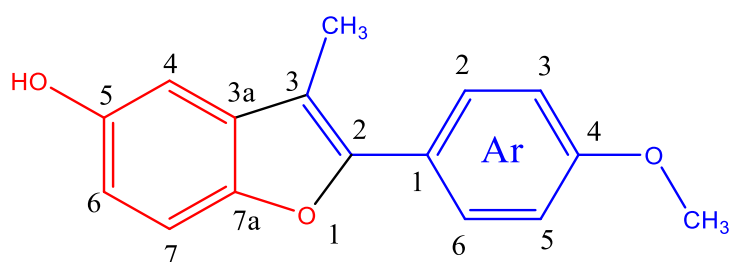
En un balón fondo redondo de 25 mL se adicionaron 10 mmol del correspondiente *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos **3a-f** y 30 mmol de azufre elemental. Posterior a la homogenización de la mezcla, este crudo se calentó a temperaturas comprendidas entre 200- 220 °C durante 20 minutos. La reacción se finalizó una vez la producción de H<sub>2</sub>S (g) fue completa, evidenciado mediante la poca producción de este gas obtenido en una trampa para gases, siendo esta una solución de NaOH (10%). El crudo de reacción con los correspondientes 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **4a-f** fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel como fase estacionaria, además de una mezcla de disolventes de éter de petróleo:acetato de etilo. De este modo fueron obtenidos los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos descritos con distintas propiedades fisicoquímicas junto a una alta pureza.

## Esquema 16

Síntesis de los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos 4a-f.



**3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4a**

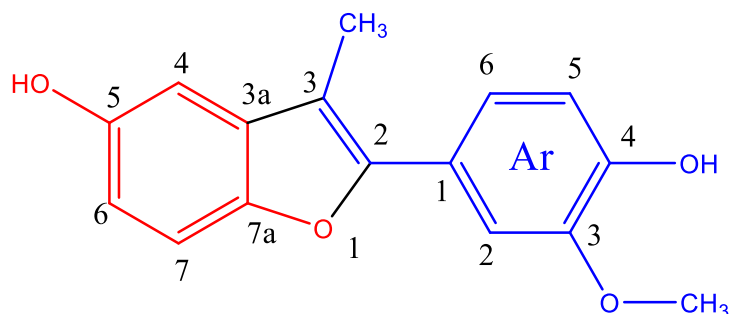


Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

Masa molar (g/mol): 254,29

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.90 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol 3a, 3.00 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un sólido verde cuyo rendimiento fue del 80%. **Punto de fusión:** 114-116 °C. **IR (ATR):** 3270, 3080, 2915, 1404, 1240 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.36 (dd, *J* = 8.89, 2.1 Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 7.30 (dd, *J* = 8.6, 0.5 Hz, 1H, **7-H**), 7.01 (dd, *J* = 8.89, 2.1 Hz 2H, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.91 (dd, *J* = 2.6, 0.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 3.87 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.38 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.36, 151.95, 151.29, 148.66, 132.25, 128.10 (x2), 124.17, 114.11 (x2), 112.29, 111.13, 109.60, 104.22, 55.35, 9.42. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 5.662 min), *m/z*: 254.1 (M<sup>+</sup>, 100), 239.1 (Φ<sub>1</sub>, 60), 165 (13), 127 (15).

**2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-ol 4b**

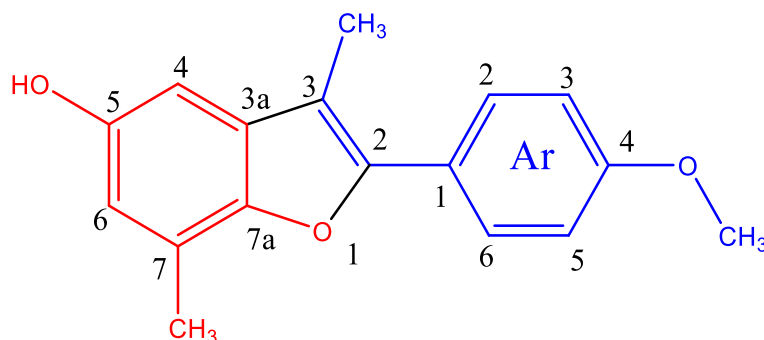


Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 270,28

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.67 mmol) de *trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol 3b, 2.82 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un sólido blanco cuyo rendimiento fue del 82%. **Punto de fusión:** 112-114°C. **IR (ATR):** 3248, 3098, 2890, 1498, 1225 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.30 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H, **7-H**), 7.27 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.01 (d, *J*= 8.1, 1.9 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.91 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.77 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, **4-H**), 6.71 (dd, *J*= 9.5, 1.9 Hz, 1H, **6-H**), 3.99 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 151.49, 148.72, 146.82, 145.88, 132.41, 124.02, 120.59, 116.32, 114.70, 112.50, 111.26, 109.83, 109.40, 104.39, 56.21, 9.64. **CG-EM (EI-70 eV)** (*t<sub>R</sub>* = 7.476 min), *m/z*: 270.1 (M<sup>+</sup>, 100), 255 (12), 227.1 (8), 135 (10), 98.5(6).

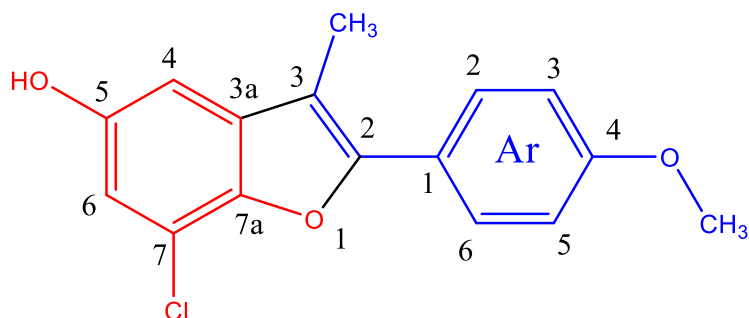
**3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4c**



Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

Masa molar (g/mol): 268.31

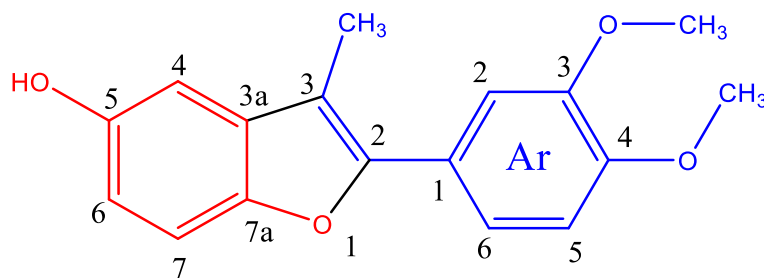
Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.25 g (0.92 mmol) de *trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol 3c, 0.71 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un aceite naranja cuyo rendimiento fue del 65%. **IR (ATR):** 3250, 3007, 2920, 1486, 1250 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.79 – 7.70 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 6.99 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **6-H**), 6.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **4-H**), 3.86 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.02 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.96 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.38, 151.42, 149.94, 148.76, 147.75, 128.18 (**x2**), 124.52, 121.83, 114.19 (**x2**), 113.55, 112.27, 103.85, 55.48, 15.14, 9.68. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 6.360, 6.698 min), *m/z*: 268.1 (M<sup>+</sup>, 100), 253.1 (57), 134 (13), 77 (4).

**7-Cloro-2-(4-metoxifenil)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-ol 4d**Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>

Masa molar (g/mol): 288.73

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.25 g (0.85 mmol) de *trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol 3d, 0.66 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un aceite naranja cuyo rendimiento fue del 62%. **IR (ATR):** 3360, 3005, 2987, 1502, 1239 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.79 – 7.68 (m, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 7.04 – 6.97 (m, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.83 – 6.77 (m, 2H, **4-H y 6-H**), 3.87 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.35 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.69, 152.81, 151.74, 150.41, 128.39 (**x2**), 127.95, 123.66, 116.13, 114.25 (**x2**), 112.82, 103.27, 55.49, 55.46, 9.64. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 8.260 min), *m/z*: 288.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 253.1 (57), 134 (13), 77 (4). **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 8.260 min), *m/z*: 290.1 (36), 288.1 (M<sup>+</sup>·, 100), 273 (53), 210 (24), 152.1 (25).

**2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-ol 4e**

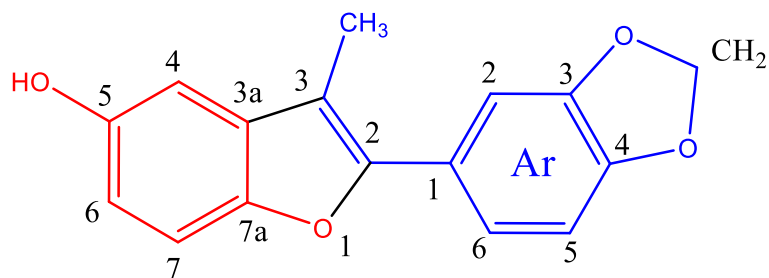


Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 284,31

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.5 g (1.74 mmol) de *trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol 3e, 1.34 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un sólido blanco cuyo rendimiento fue del 86%. **Punto de fusión:** 104-106°C. **IR (ATR):** 3378, 3020, 2997, 1501, 1235 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.33 (d, 8.7 Hz, 1H, **7-H**), 7.32 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.30 (d, *J*= 3.7 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.97 (dd, *J*= 8.7, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.92 (dd, *J*= 2.5, 0.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.78 (dd, *J*= 8.7, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 3.98 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.94 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 151.95, 151.61, 149.19, 149.12, 148.73, 132.36, 124.55, 119.83, 112.61, 111.34, 111.27, 110.05, 110.00, 104.39, 56.13, 56.11, 9.65. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 7.905 min), *m/z*: 284.1 (M<sup>+</sup>, 100), 269.1 (18), 239.1 (9), 197.1 (17), 142.1 (14), 115 (7).

**2-(benzo[*d*] [1,3] dioxol-5-il)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-ol 4f**



Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 268,27

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.70 mmol) de *trans*-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol 3f, 2.84 g de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en medio sin solvente. Terminada la purificación del producto se obtuvo un sólido amarillo cuyo rendimiento fue del 86%. **Punto de fusión:** 100-102°C. **IR (ATR):** 3420, 3010, 2885, 1490, 1245 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.29 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, **7-H**), 7.27 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.26 (d, 1.6 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.93 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.91 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.78 (dd, *J*= 8.7, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 6.02 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.36 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 151.85, 151.48, 148.73, 148.06, 147.56, 132.29, 125.66, 121.07, 112.68, 111.33, 110.15, 108.72, 107.31, 104.42, 101.40, 9.65. **CG-EM (EI-70 eV)** (t<sub>R</sub> = 6.870 min), *m/z*: 268.1 (M<sup>+</sup>, 100), 237.1 (6), 209.1 (7), 133.9 (15).

**8.5. O-alkilación de los 2-aryl-3-metilbenzo[b]furanos 4a-f y síntesis de los correspondientes 5-O-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[b]furanos 5a-f y 6a-e.**

**Tabla 3**

Gama de compuestos 5-O-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[b]furanos **5a-f** y **6a-e**.

<b>5a-f</b>		<b>5a</b>	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		<b>5b</b>	R=H	R'=OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R''=OCH <sub>3</sub>	R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		<b>5c</b>	R=CH <sub>3</sub>	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		<b>5d</b>	R=Cl	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		<b>5e</b>	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=OCH <sub>3</sub>	R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		<b>5f</b>	R=H	R'+R''=O-CH <sub>2</sub> -O		R'''=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>6a-e</b>		<b>6a</b>	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
		<b>6b</b>	R=H	R'=O C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	R''=OCH <sub>3</sub>	R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
		<b>6b</b>	R=CH <sub>3</sub>	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
		<b>6c</b>	R=Cl	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=H	R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
		<b>6d</b>	R=H	R'=OCH <sub>3</sub>	R''=OCH <sub>3</sub>	R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
		<b>6e</b>	R=H	R'+R''=O-CH <sub>2</sub> -O		R'''=C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )

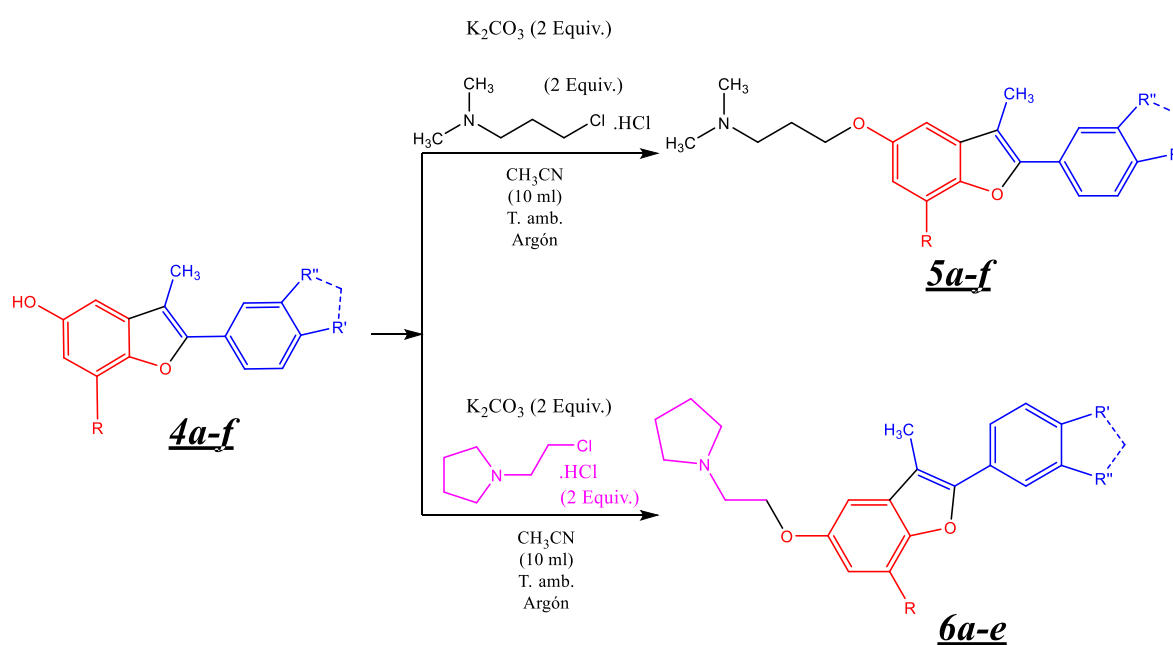
**Metodología general**

En un balón fondo redondo de 50 mL se adicionaron 10 mmol del correspondiente 2-aryl-3-metilbenzo[b]furan-5-ol **4a-f** junto con 20 mmol de carbonato de potasio >99% (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y una barra de agitación magnética en 20 mL de acetonitrilo anhidro (CH<sub>3</sub>CN) a temperatura ambiente, posteriormente, la mezcla de reacción se dispuso en agitación vigorosa aproximadamente 10 minutos. Luego se adicionaron 20 mmol de los cloruros de alquilo designados para la ruta sintética, clorhidrato de 1-(2-cloroetil) pirrolidina y el clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina, continuando la agitación vigorosa junto a una atmósfera inerte

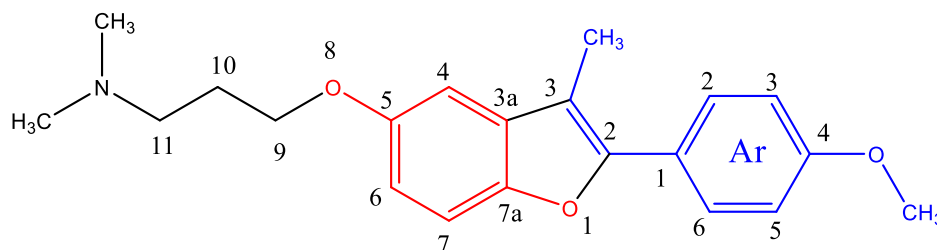
con argón Ar(g). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Terminado el tiempo de reacción analizado por cromatografía en capa fina (CCF), se adicionaron 30 mL de agua y se extrajo el crudo con diclorometano (4 x 20 mL). La fase orgánica se recolectó en un Erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el solvente fue retirado bajo presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de placas preparativas, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol, para la obtención de los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e** con alta pureza. (ver Esquema 17)

### Esquema 17

*Síntesis de los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e**.*



**3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5a**

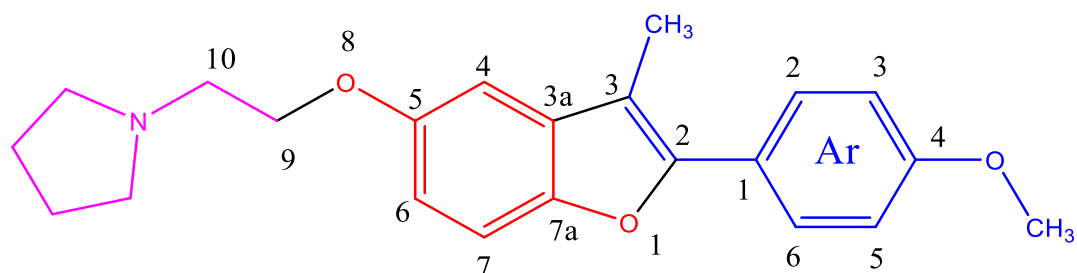


Fórmula molecular:  $C_{21}H_{25}NO_3$

Masa molar (g/mol): 339,44

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.50 g (1.96 mmol) de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4a, 0,54 g (3.92 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0,47 g (3.92 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite viscoso marrón cuyo rendimiento fue del 92%. **IR (ATR):** 3089, 2879, 1495, 1238, 1174  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.72 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 2H, 2- $H_{Ar}$ /6- $H_{Ar}$ ), 7.33 (dd,  $J = 8.8, 0.5$  Hz, 1H, 7- $H$ ), 7.00 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 2H, 3- $H_{Ar}$ /5- $H_{Ar}$ ), 6.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, 4- $H$ ), 6.85 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, 6- $H$ ), 4.08 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 9- $H$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.59 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 11- $H$ ), 2.40 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.34 (s, 6H,  $CH_3-N$ ), 2.08 – 1.99 (m, 2H, 10- $H$ ).  **$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 159.47, 155.18, 151.84, 148.77, 132.00, 128.21 (x2), 124.37, 114.24 (x2), 112.98, 111.28, 109.97, 102.95, 67.10, 56.58, 55.48, 45.33 ( $CH_3-N$ ), 27.48, 9.60.

**1-(2-((2-(4-metoxifenil)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina 6a**

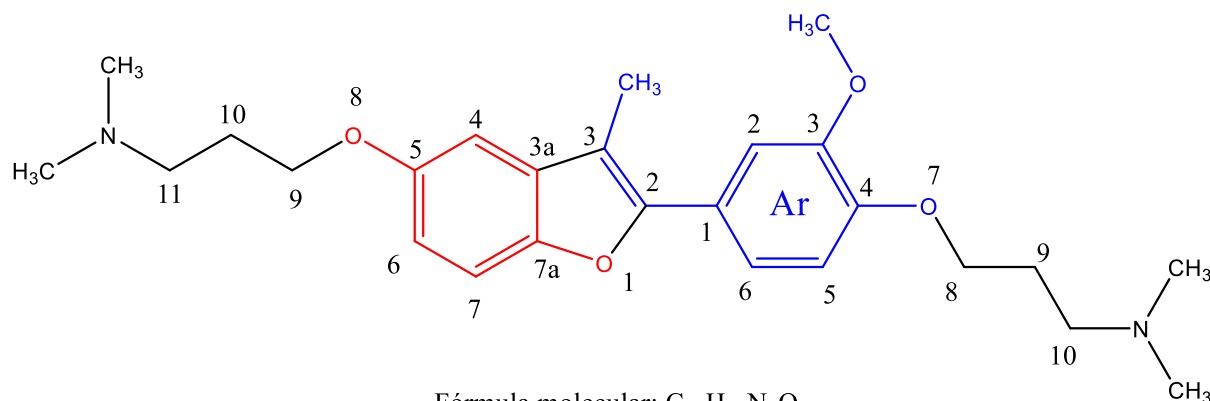


Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

Masa molar (g/mol): 351,45

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.50 g (1.96 mmol) de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4a, 0,5 g (3.92 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,47 g (3.92 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite rojizo cuyo rendimiento fue del 91%. **IR (ATR):** 3079, 2887, 1482, 1225, 1168 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.71 (dd, *J*= 8.8, 2.3 Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 7.33 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, **7-H**), 6.99 (dd, *J*= 8.8, 2.3 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.98 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, **4-H**), 6.88 (dd, *J*= 8.8, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 4.19 (t, *J*= 5.9 Hz, 2H, **9-H**), 3.84 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.97 (t, *J*= 5.9 Hz, 2H, **10-H**), 2.75 – 2.65 (m, 4H, **12-H/15-H**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.89 – 1.78 (m, *J*= 4.3, 3.7 Hz, 4H, **13-H/14-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.40, 154.99, 151.79, 148.76, 131.94, 128.12 (**x2**), 124.28, 114.16 (**x2**), 113.00, 111.20, 109.88, 103.05, 67.79, 55.37, 55.23, 54.74 (**x2**), 23.56 (**x2**), 9.51.

**3-((2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5b**

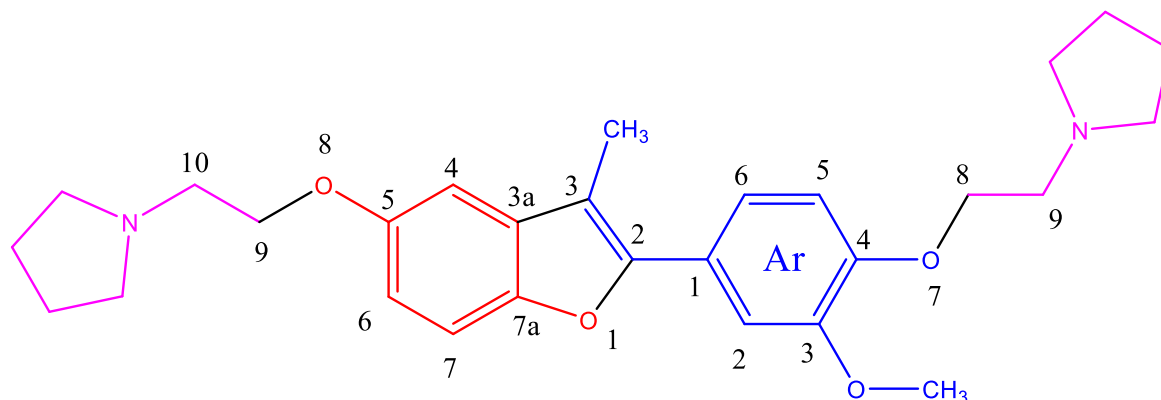


Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 440,58

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.5 g (0.369 mmol) de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4b, 0,10 g (0.739 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,46 g (0.739 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 81%. **IR (ATR):** 3097, 2863, 1452, 1264, 1099 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **7-H**), 7.31 (d, 2.0 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.94 (d, 2.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 4.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **8-H<sub>Ar</sub>**), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **9-H**), 3.93 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, **10-H<sub>Ar</sub>**), 2.50 – 2.45 (m, 2H, **11-H**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.28 (s, 6H, **N-CH<sub>3Ar</sub>**), 2.26 (s, 6H, **N-CH<sub>3</sub>**), 2.09 – 2.02 (m, 2H, **9-H<sub>Ar</sub>**), 2.01 – 1.93 (m, 2H, **10-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 152.78, 151.18, 149.40, 148.24, 147.41, 132.19, 125.41, 119.57, 113.30, 113.20, 111.11, 110.34, 110.04, 104.55, 67.39, 67.04, 56.50, 56.28, 56.11, 45.40, 45.39, 45.36, 45.37, 27.57, 27.30, 9.59.

**1-(3-metil-2-((2-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)fenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina 6b**

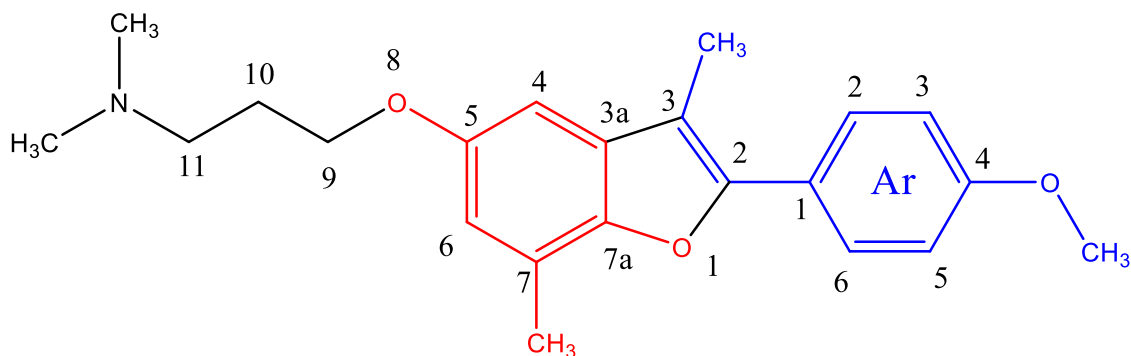


Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 464,27

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.5 g (0.369 mmol) de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4b**, 0,10 g (0.739 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,36 g (0.739 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite amarillo cuyo rendimiento fue del 65 %. **IR (ATR):** 3074, 2821, 1597, 1196, 1032 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.22 (d, 2.0 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.21 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.03 (dd, *J*= 8.4, 2.8 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.85 (d, *J*= 8.4 Hz 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.80 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.65 (dd, *J*= 8.0, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 4.24 (t, *J*= 5.5 Hz, 2H, **8-H<sub>Ar</sub>**), 4.19 (t, *J*= 5.4 Hz, 2H, **9-H**), 3.85 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.23 (t, *J*= 5.5 Hz, 2H, **9-H<sub>Ar</sub>**), 3.18 (t, *J*= 5.5 Hz, 2H, **10-H**), 3.03 (m, 8H, **12-H/15-H y 11-H<sub>Ar</sub>/14-H<sub>Ar</sub>**), 2.16 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.02 – 1.87 (m, 8H, **13-H/14-H y 12-H<sub>Ar</sub>/13-H<sub>Ar</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 152.78, 151.18, 149.40, 148.24, 147.41, 132.19, 125.41, 119.57, 113.30, 113.20, 111.11, 110.34, 110.04, 104.55, 66.50 (**x2**), 56.02, 54.67 (**x4**), 54.51 (**x2**), 23.45 (**x4**), 9.51.

**3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5c**

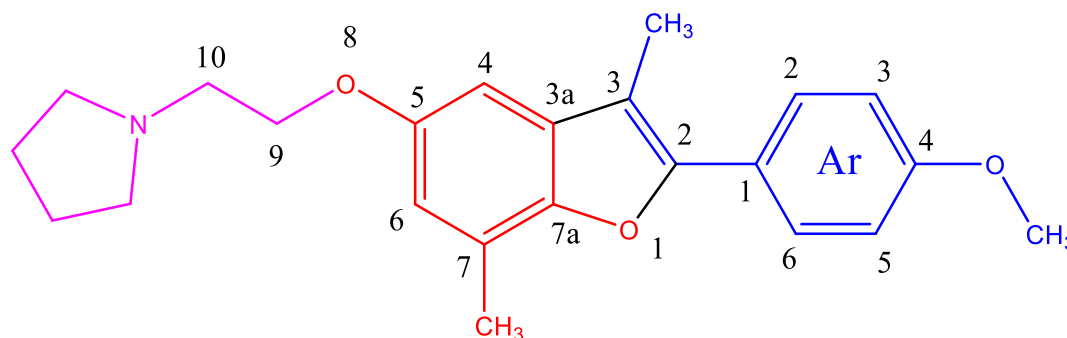


Fórmula molecular:  $C_{22}H_{27}NO_3$

Masa molar (g/mol): 353,46

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.37 mmol) de 3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4c, 0,10 g (0.74 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0,09 g (0.74 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 20%. **IR (ATR):** 3008, 2891, 1476, 1248, 1162  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.73 (dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz, 2H, **2- $H_{Ar}$ /6- $H_{Ar}$** ), 7.00 (dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz, 2H, **3- $H_{Ar}$ /5- $H_{Ar}$** ), 6.77 (d,  $J=2.45$  Hz, 1H, **4-H**), 6.66 (m, 1H, **6-H**), 4.09 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, **9-H**), 3.86 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.94 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, **11-H**), 2.58 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-N**), 2.50 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.25 – 2.14 (m, 2H, **10-H**).  **$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 159.42, 151.54, 150.79, 147.96, 131.30, 128.21 (**2C**), 124.51, 124.04, 121.94, 114.22 (**2C**), 112.47, 110.22, 100.23, 66.36, 56.27, 55.49, 44.24 (**2C**), 26.24, 9.72.

**1-(2-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzofuran-5-il)oxi)etil)pirrolidina 6c**

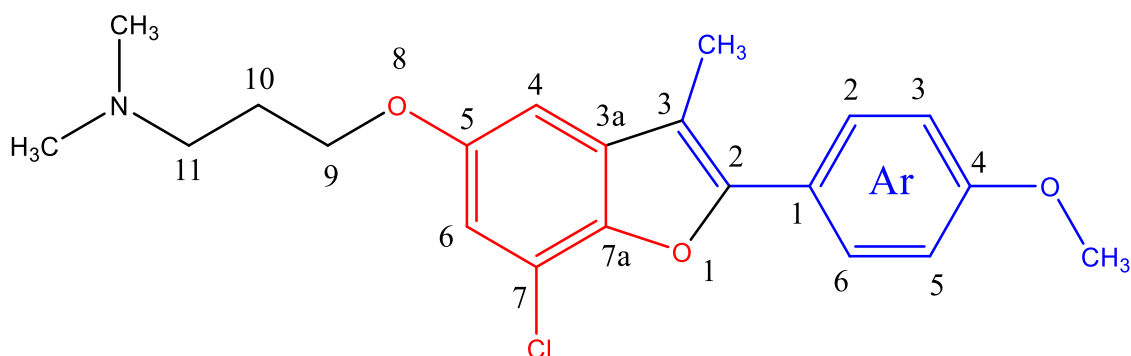


Formula molecular:  $C_{23}H_{27}NO_3$

Masa molar (g/mol): 365,47

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.37 mmol) de 3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4d, 0,10 g (0.74 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0,12 g (0.74 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 23%. **IR (ATR):** 3014, 2875, 1510, 1215, 1036  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.68 (dd, 8.8, 2,2 Hz, 2H, **2- $H_{Ar}$ /6- $H_{Ar}$** ), 6.96 (dd, 8.8, 2,2 Hz, 2H, **3- $H_{Ar}$ /5- $H_{Ar}$** ), 6.81 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, **4- $H$** ), 6.52 (m, 2H, **6- $H$** ), 4.18 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H, **9- $H$** ), 3.82 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.11 (t,  $J=6.0$  Hz, 3H, **10- $H$** ), 2.64 (m, 4H, **12- $H$ /15- $H$** ), 2.46 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.36 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.75 (m, 4H, **13- $H$ /14- $H$** ).  **$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 167.82, 159.71, 153.30, 148.24, 132.74, 128.12 (**2C**), 124.17, 122.22, 114.17 (**2C**), 110.20, 107.74, 100.43, 68.21, 55.41, 54.27 (**2C**), 50.42, 23.63 (**2C**), 15.10, 9.67.

**3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina**  
**5d**

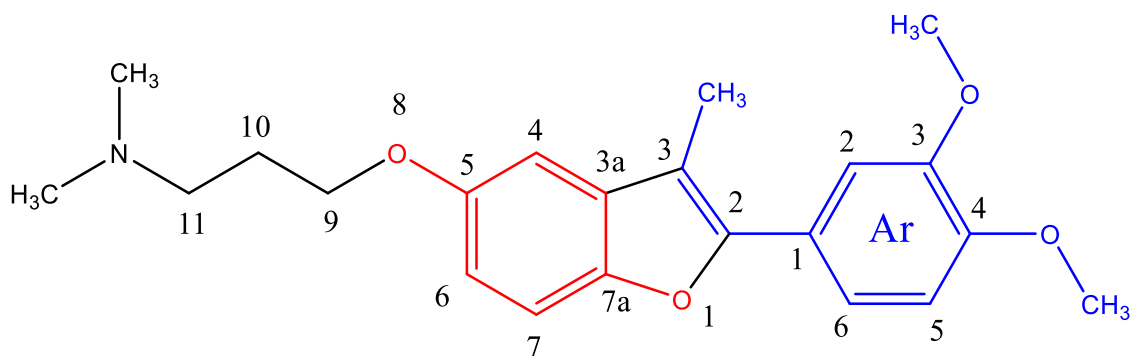


Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>

Masa molar (g/mol): 373,88

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.34 mmol) de 7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4d**, 0,09 g (0.68 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,08 g (0.68 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 73%. **IR (ATR):** 3010, 2864, 1468, 1254, 1078 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.79 – 7.68 (m, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>**), 7.02 – 6.97 (m, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>**), 6.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **6-H**), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **4-H**), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **9-H**), 3.86 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **11-H**), 2.37 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.28 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-N**), 2.06 – 1.89 (m, 2H, **10-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 159.73, 155.49, 152.64, 144.63, 133.05, 128.38 (**2C**), 123.72, 116.24, 114.24 (**2C**), 113.02, 110.44, 101.86, 67.38, 56.50, 55.46, 45.56 (**2C**), 27.63, 9.69.

**3-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5e**

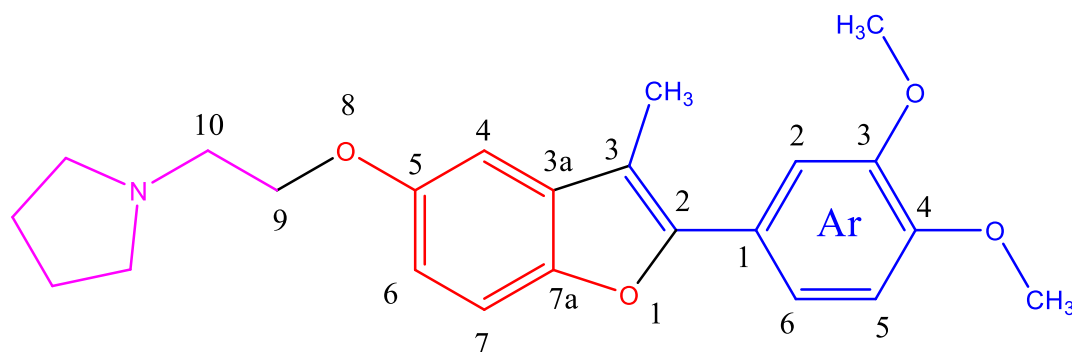


Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 369,46

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.35 mmol) de 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4e, 0,09 g (0.70 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,08 g (0.70 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 75%. **IR (ATR):** 3015, 2901, 1493, 1247, 1080 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **7-H**), 7.33 (d, 1.80 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.32(dd, *J* = 8.9, 1.80 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, **6-H**), 4.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, **11-H**), 3.96 (s, 6H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.95 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, **9-H**), 2.59 (s, 6H, **2CH<sub>3</sub>-N**), 2.41 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.24 – 2.18 (m, 1H, **10-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 154.80, 151.92, 149.21, 149.15, 148.87, 132.06, 124.48, 119.82, 112.92, 111.40, 111.34, 110.24, 109.98, 102.97, 66.29, 56.10 (**x2**), 43.89 (**x2**), 29.83, 25.85, 9.67.

**1-(2-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina 6d**

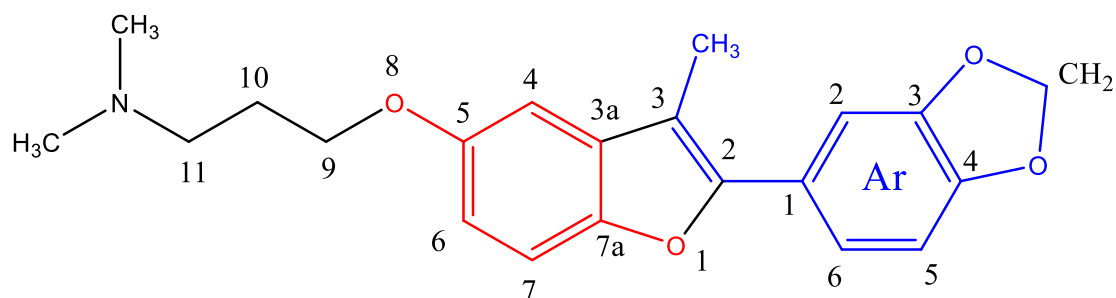


Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 381,47

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.35 mmol) de 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 4e, 0,09 g (0.70 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,11 g (0.70 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un aceite marrón cuyo rendimiento fue del 91%. **IR (ATR):** 3006, 2886, 1502, 1236, 1092 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **7-H**), 7.34 (d, 1.9 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 7.32 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, **4-H**), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, **6-H**), 4.53 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, **9-H**), 3.98 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.94 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.50 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, **10-H**), 3.43 (m, 4H, **12-H/15-H**), 2.42 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.15 (m, 4H, **13-H/14-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.59, 152.21, 149.23, 149.22, 149.18, 132.23, 124.34, 119.88, 112.90, 111.63, 111.32, 110.33, 109.95, 103.29, 64.53, 56.12 (**x2**), 54.53, 54.30 (**x2**), 23.40 (**x2**), 9.72.

**3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-iloxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5f**

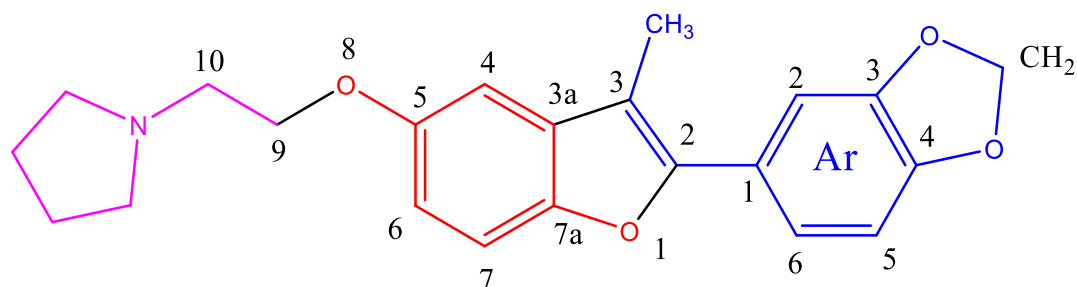


Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

Masa molar (g/mol): 353,42

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.37 mmol) de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol 4f, 0,10 g (0.74 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,09 g (0.74 mmol) de clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un sólido amarillo-naranja cuyo rendimiento fue del 89%. **IR (ATR):** 3007, 2873, 1487, 1228, 1064 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.32 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, **7-H**), 7.27 (dd, *J*= 8.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.26 (d, 1.8 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.96 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H, **4-H**), 6.91 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.86 (dd, *J*= 8.8, 2.6 Hz, 1H, **6-H**), 6.01 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 4.08 (t, *J*= 7.23 Hz, 2H, **11-H**), 2.58 (t, *J*= 7.23 Hz, 2H, **9-H**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.33 (s, 6H, **2CH<sub>3</sub>-N**), 2.07 – 1.99 (m, 2H, **10-H**). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 155.20, 151.55, 148.65, 148.03, 147.47, 131.87, 125.70, 120.97, 113.21, 111.31, 110.36, 108.68, 107.25, 102.93, 101.36, 67.06, 56.51, 45.27 (**x2**), 27.41, 9.66.

**1-(2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina 6e**



Fórmula molecular:  $C_{22}H_{23}NO_4$

Masa molar (g/mol): 365,43

Compuesto sintetizado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.1 g (0.37 mmol) de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol 4f, 0,10 g (0.74 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0,12 g (0.74 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina a temperatura ambiente más la inyección de un flujo constante de argón en 20 mL de acetonitrilo anhidro. Terminada la purificación del producto por placas preparativas se obtuvo un sólido marrón cuyo rendimiento fue del 87%. **IR (ATR):** 3005, 2865, 1428, 1232, 1064  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.33 (dd,  $J= 8.8, 0.5$  Hz, 1H, **7-H**), 7.30 – 7.23 (dd, 8.6, 2.5 Hz, 1H, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.24 (d, 2.5 Hz, 1H, **2-H<sub>Ar</sub>**), 6.98 (d,  $J= 8.6$  Hz, 1H, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.91 (d, 2.5 Hz, 1H, **4-H**), 6.88 (dd, 8.8, 2.5 Hz 1H, **6-H**), 6.01 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 4.21 (t,  $J= 5.9$  Hz, 2H, **9-H**), 2.99 (t,  $J= 5.9$  Hz, 2H, **10-H**), 2.82 – 2.67 (m, 4H, **12-H/15-H**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.92 – 1.80 (m, 4H, **13-H/14-H**).  **$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 155.02, 151.63, 148.77, 148.05, 147.51, 131.91, 125.71, 121.02, 113.32, 111.34, 110.38, 108.70, 107.29, 103.15, 101.38, 67.72, 55.24, 54.80 (x2), 23.61(x2), 9.67.

## 9. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

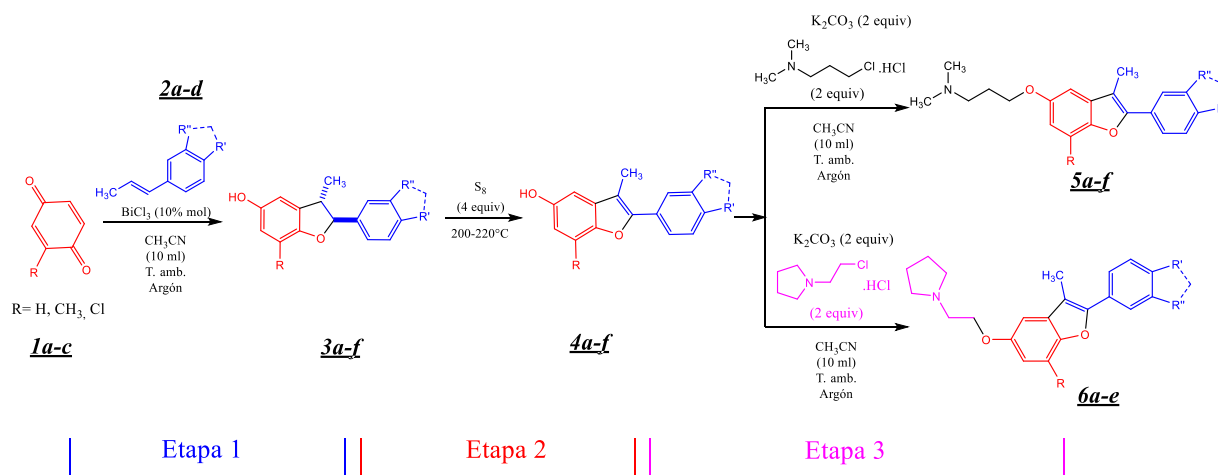
Como se evidenció en el estado del arte, las reacciones de cicloadición [3+2] han sido ampliamente investigadas y utilizadas como una ruta óptima para la obtención de núcleos *trans*-dihidrobenzo[*b*]furánicos y benzo[*b*]furánicos. Esta reacción es una herramienta que permite obtener los compuestos de interés con una elevada regio y diastereoselectividad y bajo condiciones de reacciones suaves “*one-pot*” con buenos rendimientos de reacción. La investigación en este tipo de reacciones de cicloadición ha ido aumentando considerablemente, desarrollando nuevas metodologías, siendo estas más eficientes y sostenibles ambientalmente. La constante aparición de nuevos catalizadores, solventes y distintos reactivos significan un avance más que prometedor para la alta versatilidad de las cicloadiciones [3+2] en la obtención de nuevos compuestos *trans*-dihidrobenzo[*b*]furánicos 2,3-disustituídos, seguida de una aromatización con azufre elemental, y por último, una reacción de *O*-aminoalquilación para la obtención los derivados derivados 5-*O*-aminoalquil-2-*aril*-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-g**, moléculas base de esta investigación. La relevancia de estos compuestos pentacíclicos se centra en su alta actividad medicinal que comprenden desde actividad antitumoral, fungicida, antioxidante, entre otras.

El grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM) ha realizado estudios en la reacción de cicloadición formal [3+2] con el objetivo de obtener compuestos *trans*-dihidrobenzo[*b*]furánicos con alta actividad biológica, bajo condiciones suaves, ambientalmente sostenibles y de alta economía atómica. De forma general, este tipo de reacciones han sido catalizadas por ácidos de Lewis; sin embargo, se ha comprobado que esta reacción también puede ser promovida por ácidos de Bronsted como el ácido clorhídrico (HCl) y el ácido ftálico (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>).

Teniendo en cuenta lo mencionado, este trabajo propuso como objetivo la síntesis de una nueva serie de compuestos benzo[*b*]furánicos *O*-funcionalizados partiendo de una cicloadición formal [3+2]. Como primera medida, se buscó establecer las condiciones óptimas, haciendo énfasis en el rol del catalizador para la interacción que se da entre las benzoquinonas **1a-c** y los distintos derivados estirénicos **2a-d**. Terminada la determinación de estas condiciones, el trabajo consistió en sintetizar compuestos benzo[*b*]furánicos con alto potencial de actividad antitumoral. La ruta de síntesis implementada para este trabajo ha sido simplificada a continuación con el objetivo de tener en cuenta las reacciones y distintos componentes que fueron implementados en la obtención de una quimioteca de compuestos benzo[*b*]furánicos. (Esquema 18)

### Esquema 18

Obtención de los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e**.

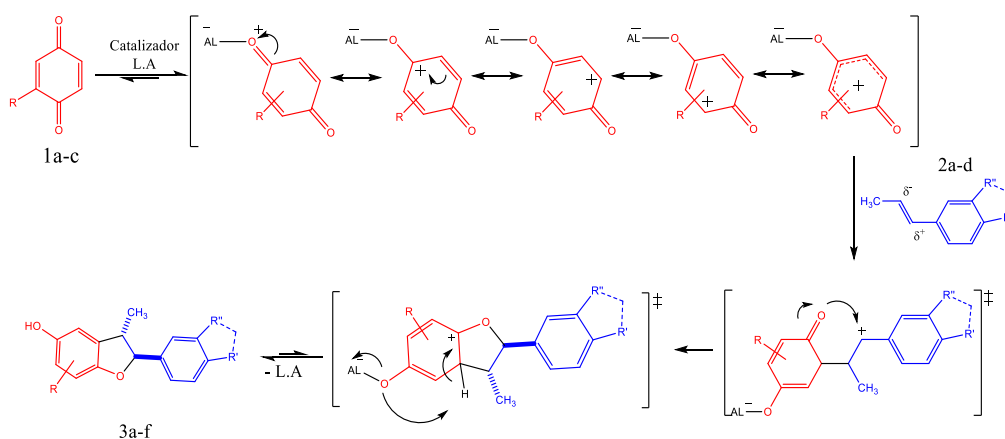


### 9.1. Obtención de los derivados *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** mediante una cicloadición formal [3+2]

Los diferentes *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** pueden ser sintetizados usando como precursores las distintas 1,4-benzoquinonas **1a-c** y los propenilbencenos **2a-d**, a través de una reacción de cicloadición formal [3+2] catalizada por ácidos (Esquema 19). Esta reacción se postula como una metodología ambientalmente sostenible, sumándole el hecho de que los distintos fenilpropanoides implementados tales como el *trans*-anetol y el isoeugenol son compuestos estirénicos presentes en plantas aromáticas y medicinales, siendo consideradas “materias primas renovables”, y a su vez, presentan características estructurales únicas que los han convertido en buenos candidatos a “dienófilos” en la reacción de cicloadición formal [3+2].

#### Esquema 19

Possible mecanismo para la síntesis de los distintos *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **3a-f**.



La reacción de cicloadición formal [3+2] catalizada por ácidos siguen de forma muy probable un mecanismo de reacción en el cual se forman compuestos zwitteriónicos. Dicho

mecanismo permitió acceder a compuestos derivados de las *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos con una elevada regio y diastereoselectividad.

## **9.2. Estudio de las condiciones óptimas para la obtención de los derivados *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 3a-f**

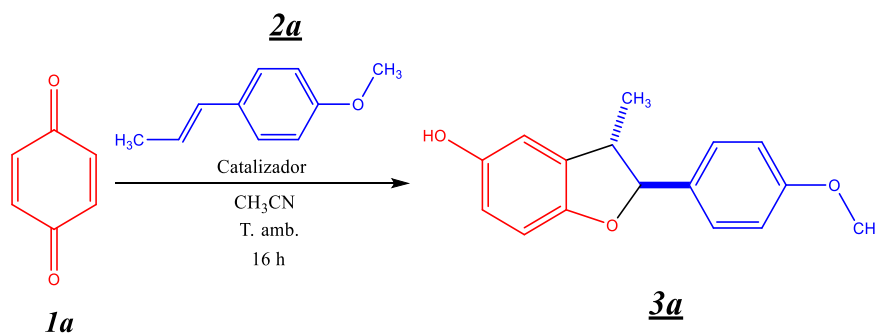
Para una comprensión más profunda de las reacciones de cicloadición formal [3+2] se realizó el estudio en la influencia e importancia de los catalizadores ácidos, a los cuales se les atribuye la obtención de los distintos productos favoreciendo los rendimientos de dichas reacciones, resaltando el hecho de que los datos obtenidos confirman a lo previamente hallado en la literatura.

El estudio fue realizado con el fin de obtener las condiciones óptimas para la síntesis en el primer paso de dicha ruta en la obtención de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos 3a-f. De este modo, el objetivo principal para este estudio fue analizar el efecto del catalizador mediante una pequeña selección de distintos tipos de catalizadores ácidos, dentro de los que se encuentran algunos ácidos de Lewis y ácidos de Bronsted.

Para el estudio de catalizadores se tomó como primera medida la reacción entre la 1,4-benzoquinona 1a y *trans*-anetol 2a, disueltos en acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente en ausencia de catalizador (Esquema 20). Sin embargo, pasadas 5 horas de reacción se realizó un control por cromatografía de capa fina (CCF) y se determinó la poca conversión hacia el producto *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol 3a.

## Esquema 20

Síntesis de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3a** mediante una cicloadición formal [3+2].



Finalizado el análisis de la reacción sin catalizador, se procedió a la selección de 5 catalizadores, dentro de los que se encuentran 3 ácidos de Lewis y 2 ácidos de Bronsted; los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 4. La presencia de dichos catalizadores permitió llevar a cabo la conversión deseada con distintas eficiencias.

**Tabla 4**

Efecto del catalizador en la síntesis de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3a** a 25 °C y  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente en atmósfera de argón.

Catalizador	Relación (% mol)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
-	N.A	N.R
<b>BiCl<sub>3</sub></b>	10	80
<b>InCl<sub>3</sub></b>	10	60
<b>InCl<sub>3</sub></b>	20	56
<b>AlCl<sub>3</sub></b>	30	70
<b>Ácido ftálico</b>	30	30
<b>HCl</b>	20	22

*Nota.* <sup>a</sup> Rendimientos obtenidos después de la purificación por columna; N. R= No reaccionó

El estudio sobre el efecto de los catalizadores en esta ruta de síntesis permitió llegar a varias observaciones dentro de las que se destacan: los ácidos de Lewis empleados, tricloruro

de bismuto ( $\text{BiCl}_3$ ), tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ) y tricloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ), catalizadores que han sido previamente utilizados en distintas investigaciones reportadas en síntesis de este tipo de compuestos, son los que presentaron mayores rendimientos con valores de 80, 60 y 70% respectivamente. Asimismo, sobresale dentro de los catalizadores el tricloruro de bismuto ( $\text{BiCl}_3$ ), el cual, en menor proporción respecto a los otros, obtuvo una mayor eficiencia accediendo al producto deseado.

Por otra parte, los ácidos de Bronsted implementados fueron el ácido ftálico ( $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$ ) y una solución de ácido clorhídrico ( $\text{HCl}$ ), que no presentaron rendimientos tan buenos para la síntesis del compuesto, con rendimientos de 30 y 22%, por lo que no parecen ser opciones tan viables para una obtención moderada del producto deseado en comparación a otro tipo de catalizadores.

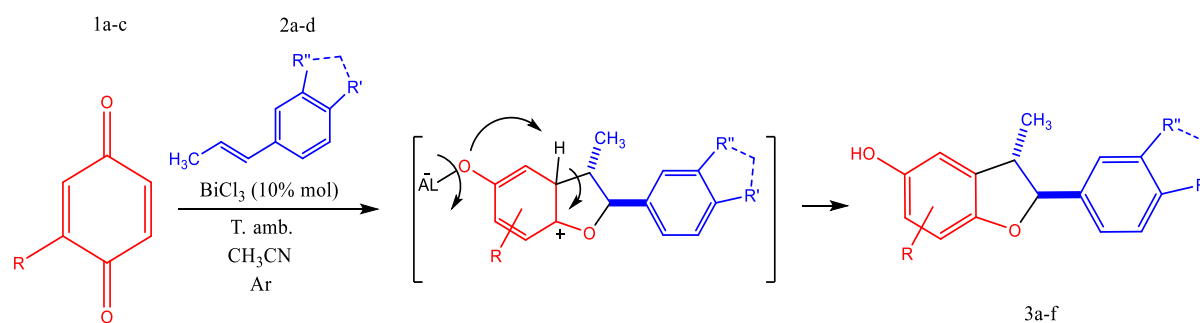
Finalmente, para la determinación de las condiciones más rentables para la síntesis de los compuestos *trans*-dihidrobenzo[*b*]furánicos se decidió por implementar los ácidos de Lewis, los cuales presentaron rendimientos mucho más altos en comparación a los ácidos de Bronsted. Los compuestos que mejor rendimiento presentaron para las reacciones fueron el tricloruro de bismuto ( $\text{BiCl}_3$ ) y tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ), de las cuales se decantó por implementar el primero debido a su mayor rendimiento y a su vez, es un catalizador considerado “amigable” ambientalmente, debido a que presenta uno de los metales menos tóxicos en comparación a otros metales pesados (Mohan, 2010). El interés en este catalizador radica en que es uno de los catalizadores en el que se aumenta constantemente su interés en la investigación como agente catalizador para distintas reacciones, su amplia versatilidad en síntesis orgánica, además de cumplir con la meta de una ruta sintética cada vez más sostenible ambientalmente.

### 9.3. Obtención de los derivados *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** vía cicloadición formal [3+2] catalizada por BiCl<sub>3</sub>

Concluido el estudio para las condiciones más eficientes para llevar a cabo las reacciones de cicloadición formal [3+2] se realizó la síntesis de los distintos *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, a partir de las 1,4-benzoquinonas **1a-c** y los distintos derivados estirénicos **2a-d**, interacción cuyo resultado es la formación del pentaciclo. La reacción fue catalizada por tricloruro de bismuto (10% mol) en acetonitrilo anhidro (CH<sub>3</sub>CN) como disolvente, además de una atmósfera inerte de argón y temperatura ambiente. (Esquema 21)

#### Esquema 21

Síntesis de los *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** vía cicloadición formal [3+2].



La reacción se culminó a las 16 horas de acuerdo a los controles realizados por cromatografía de capa fina (CCF), en la cual se evidenció la obtención de los *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** con rendimientos bastante aceptables, dentro de los cuales, los compuestos **3a**, **3c** y **3d** son aceites de color amarillo y anaranjado, respectivamente, cuyos rendimientos comprenden valores entre el 83%-72%. Por otra parte, los compuestos **3b**,

**3e** y **3f** son compuestos sólidos de color blanco y naranja, los cuales fueron obtenidos con rendimientos entre el 86%-84% (Tabla 5).

**Tabla 5**

*Propiedades físicas de los derivados trans-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles.*

**3a-f**

<b>Comp.</b>	<b>R</b>	<b>R'</b>	<b>R''</b>	<b>% Rend.<sup>a</sup></b>	<b>Estado físico</b>	<b>Punto de fusión (°C)</b>
<b><u>3a</u></b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	80	Aceite amarillo	---
<b><u>3b</u></b>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	85	Sólido blanco	106-108
<b><u>3c</u></b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	83	Aceite naranja	---
<b><u>3d</u></b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	72	Aceite naranja	---
<b><u>3e</u></b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	84	Sólido blanco	102-104
<b><u>3f</u></b>	H	O-CH <sub>2</sub> -O		86	Sólido naranja	100-102

*Nota.* <sup>a</sup> Rendimientos obtenidos después de la purificación por columna.

La caracterización molecular de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-oles **3a-f**, previamente purificados, se realizó por medio de distintas técnicas instrumentales, entre ellas, espectroscopia infrarroja (**IR**), cromatografía de gases acoplada a masas (**CG-EM**) y resonancia magnética nuclear (**RMN**) mono y bidimensional.

**Tabla 6**

Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**

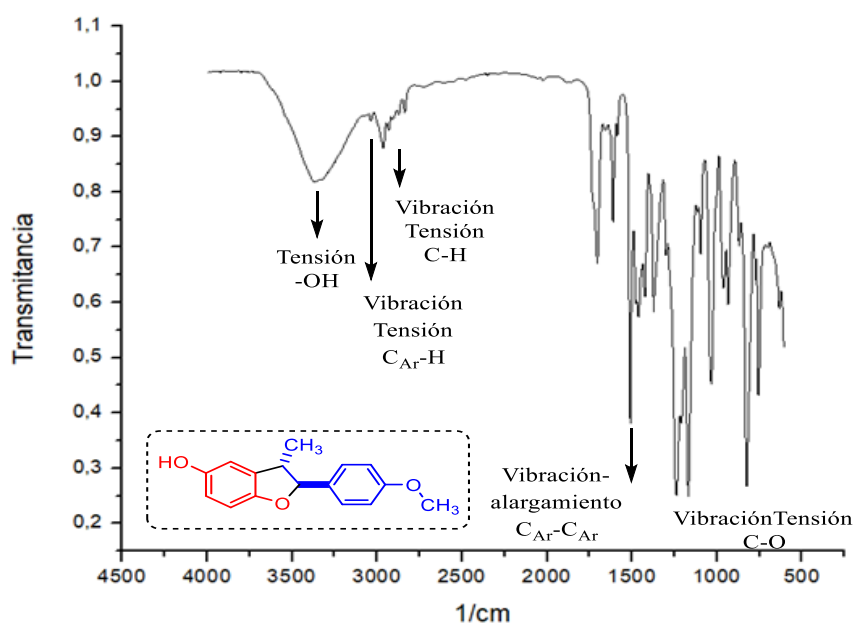
Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					
Comp.	Vib. Tensión -O-H	Vib. Tensión C <sub>Ar</sub> -H	Vib. Tensión C-H	Vib. Alargamiento C <sub>Ar</sub> - C <sub>Ar</sub>	Vib. Tensión C-O
<b><u>3a</u></b>	3390	3120	2930	1610	1242
<b><u>3b</u></b>	3460	3115	2932	1635	1298
<b><u>3c</u></b>	3430	3107	2901	1617	1254
<b><u>3d</u></b>	3480	3086	2890	1615	1236
<b><u>3e</u></b>	3590	3150	3002	1645	1240
<b><u>3f</u></b>	3430	3097	2952	1623	1230

En los espectros infrarrojo de los distintos los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f** se encuentra la ausencia de la banda de absorción producida por el enlace C=O, lo que conlleva a un indicio en la consecución de la reacción de cicloadición [3+2] por parte de los reactivos de partida. En todos los espectros de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, se encuentran las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión por parte de los enlaces de tipo C-H alifáticos y aromáticos (región comprendida entre 3150-2890 cm<sup>-1</sup>).

En los espectros infrarrojo se observa la presencia de las bandas de absorción asociadas a la tensión del enlace -OH comprendidas entre 3590-3430 cm<sup>-1</sup>, además de estar acompañadas de la banda de absorción por parte del enlace C-O que se encuentra en 1298-1230 cm<sup>-1</sup>.

**Figura 8**

Espectro infrarrojo del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3a**.



La técnica de cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas con fuente de ionización por impacto electrónico (EI) permite una caracterización más completa de los distintos compuestos **3a-f**. En los resultados obtenidos se confirma la formación de los productos con sus respectivas masas nominales en los patrones de fragmentación de la serie de derivados dihidrobenzofuranólicos. Se resume en la Tabla 7 las propiedades espectrales de los precursores **3a-f**.

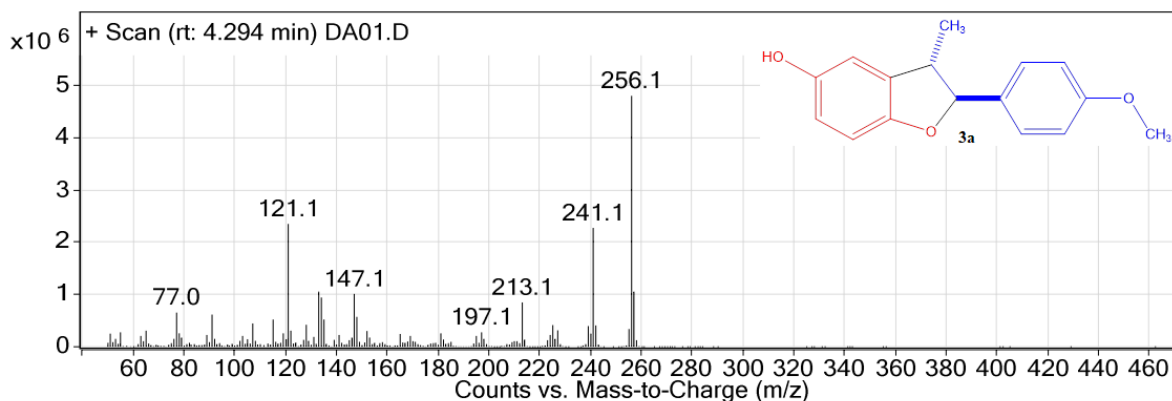
**Tabla 7**

Propiedades espectrales CG-EM de los compuestos **3a-f**

Comp.	tr (min)	M <sup>+</sup> (m/z)	I (%)	IPB (m/z)
<b>3a</b>	4.294	256	100	256
<b>3b</b>	5.359	272	100	272
<b>3c</b>	4.560 4.861	270	100	270
<b>3d</b>	6.143	290	100	290
<b>3e</b>	5.530	286	100	286
<b>3f</b>	5.130	270	100	270

## Figura 9

### Patrón de fragmentación del compuesto **3a**.

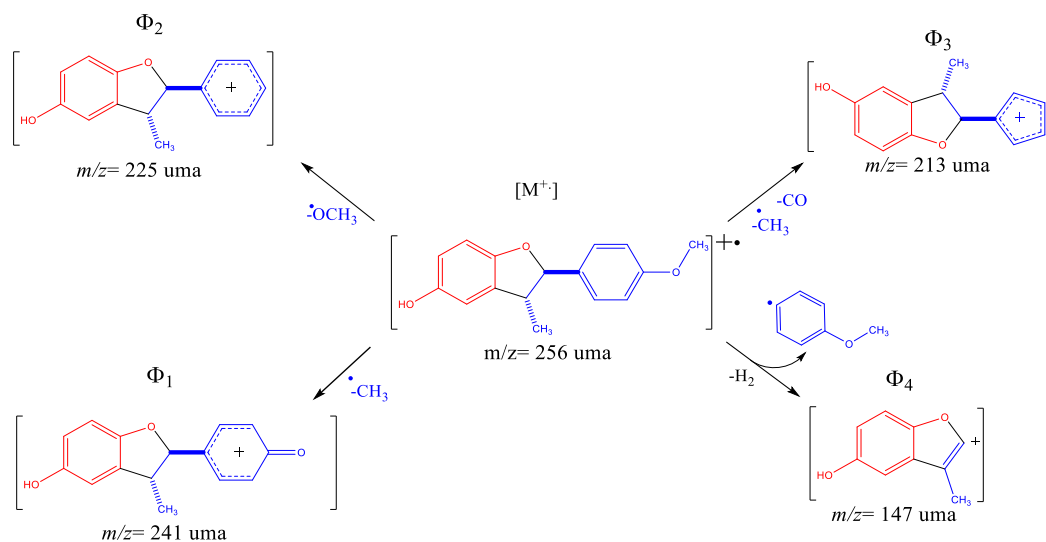


En la Figura 9, se observa el espectro de masas del compuesto **3a** del cual se propone una posible ruta de fragmentación de la molécula sintetizada (Esquema 22), permitiendo una correlación entre las diferentes señales obtenidas del fragmentograma y las especies químicas formadas para su correspondiente señal, incluyendo las pérdidas de fragmentos más razonables para cada una de estas. En el patrón de fragmentación del compuesto **3a** se observa la señal que corresponde al ión molecular ( $m/z$  256 uma), seguida por la señal del ión fragmento  $\Phi_1$  ( $m/z$  241 uma) atribuida a la pérdida del radical metilo ( $\bullet\text{CH}_3$ ), asimismo, la señal del ión fragmento  $\Phi_2$  ( $m/z$  225 uma) obtenida por ruptura del enlace del radical metoxilo ( $\bullet\text{OCH}_3$ ) proveniente del *trans*-anetol, de igual forma, la señal del fragmento  $\Phi_3$  ( $m/z$  213 uma) se puede obtener por la pérdida del radical metilo, junto con la consecuente apertura del anillo bencénico y pérdida de una molécula de CO, teniendo como producto la formación de un catión dihidrobenzofuránico unido a un ciclo de 5 miembros (catión ciclopentadienilo). Por último, el ión fragmento  $\Phi_4$  ( $m/z$

147 uma) se produce debido a la pérdida del radical fenilo ( $\bullet\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$ ) del *trans*-anetol y la posterior aromatización del sistema debida a la pérdida de una molécula de hidrógeno ( $\text{H}_2$ ).

### Esquema 22

Possible fragmentación del compuesto **3a**.



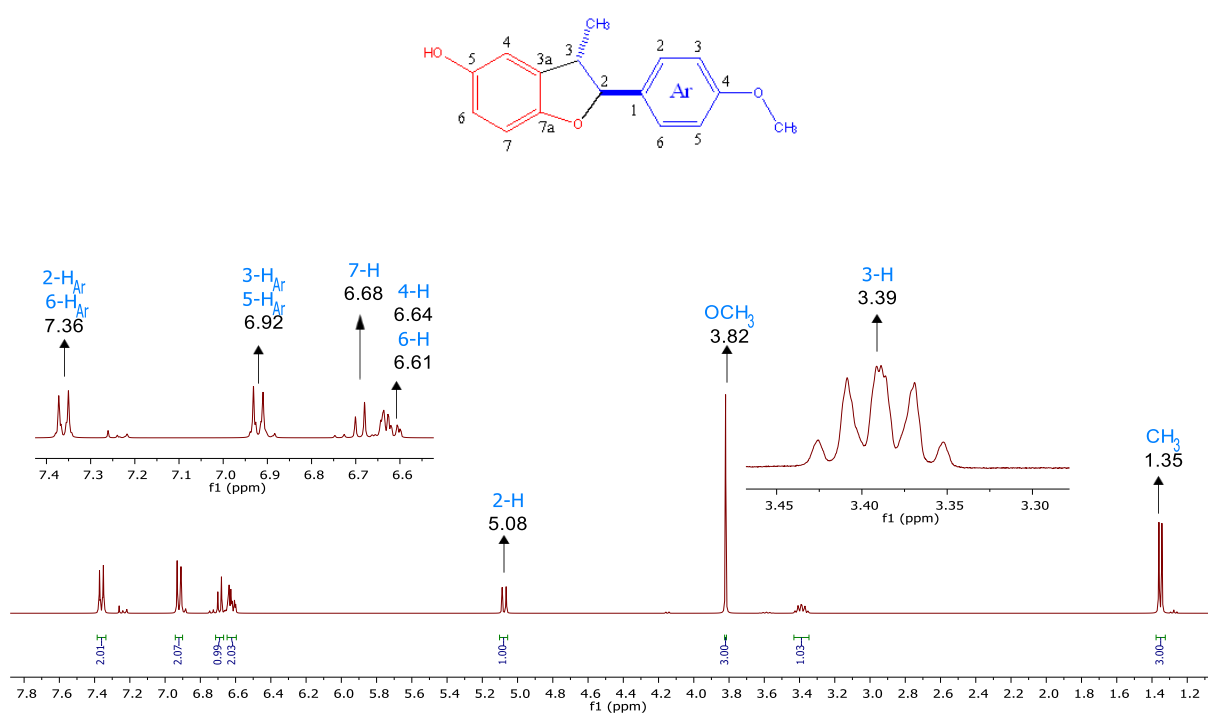
Finalmente, las estructuras de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, fueron corroboradas con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN Y DEPT135) y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY y correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC.

El análisis por resonancia magnética nuclear permitió adjudicar de forma acertada la totalidad de las señales. De manera general, las diferentes señales obtenidas en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, fueron previamente asignados de acuerdo a sus desplazamientos químicos y divididos en dos grupos denominados campos altos y bajos. Los campos bajos comprenden entre la región de 7.6-6.4 ppm del espectro, las cuales son asociados a protones en la parte aromática del núcleo *trans*-

dihidrobenczo[*b*]furánico y el anillo del derivado estirénico que le sustituyen. Un segundo grupo de señales hacia se encuentran en el campo medio, región comprendida entre 5.15-3.38, además de los campos altos que corresponde a la región que se encuentra entre 1.4-1.2 ppm del espectro, a las que se le asocian los protones metilénicos y alifáticos de las moléculas; se resalta la señal del grupo –OH se encuentra entre 4.1-3.9 ppm, observada como una banda ancha.

### Figura 10

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **3a**.



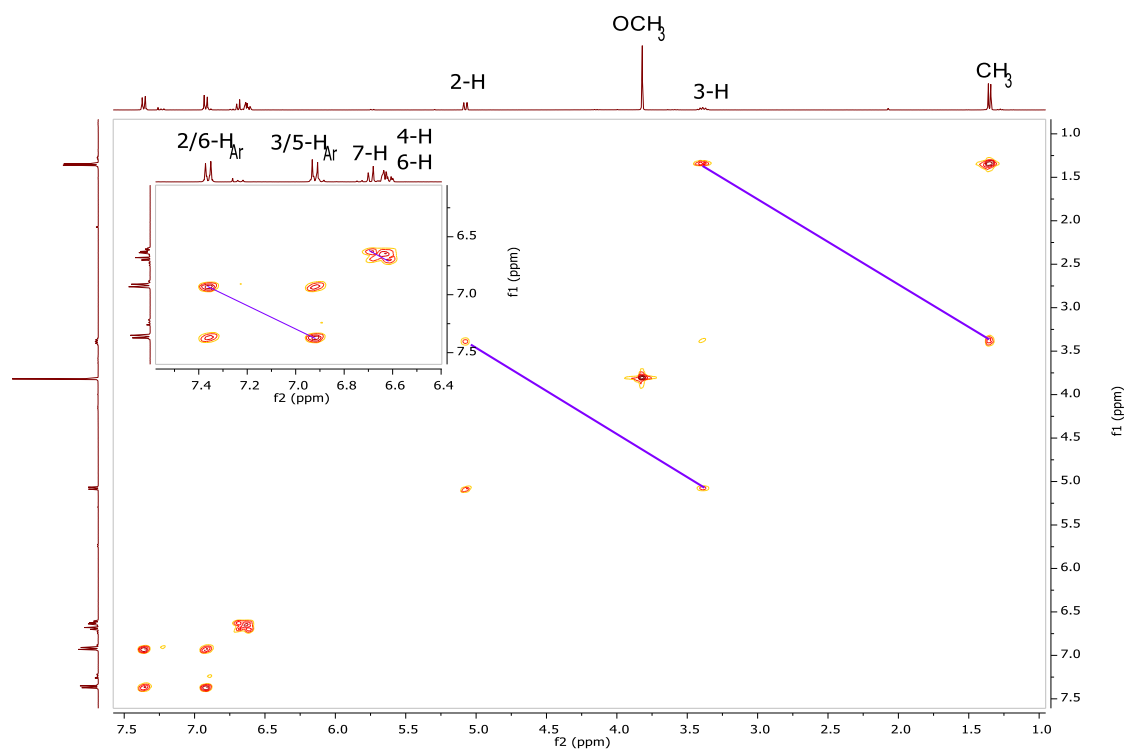
En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **3a** (Figura 10), en la región de campos medios y altos (5.15 ppm- 1.2 ppm), se evidencian de forma clara las señales de los protones asociados al metilo (CH<sub>3</sub>), el metilo se observa como un doblete en 1.35 ppm con constante de acoplamiento  $J = 6.8$  Hz, asimismo, en la región de campos medios 3.82 ppm se encuentra el singlete perteneciente a los tres protones que se encuentran unidos al carbono del metoxilo (OCH<sub>3</sub>) del sustituyente arílico que se encuentra en el núcleo dihidrobenczo[*b*]furánico. Las

asignaciones de las señales respectivas a los protones alifáticos de la estructura molecular fueron dadas en 3.39 ppm, asociado al multiplete que se genera por parte del protón 3-H, además de encontrar en 5.08 ppm el doblete que se genera por 2-H cuya constante de acoplamiento es  $J = 9.1$  Hz. En cuanto a las señales provenientes de la parte aromática del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico en la región de los campos bajos se le atribuyen los dobletes de dobletes en 6.61 ppm del 6-H con  $J = 8.3, 2.7, 0.9$  Hz, el doblete de dobletes en 6.64 ppm del 4-H con una  $J = 2.7$  y  $0.63$  Hz y en 6.69 ppm el doblete relacionado al 7-H cuya  $J = 8.30$  Hz. Por último, las señales restantes son las pertenecientes al sustituyente arilo que se encuentra en el núcleo de interés, los protones 3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>, protones equivalentes, se encuentran en 7.36 ppm y 2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub>, en 6.92 ppm juntos con una constante de acoplamiento  $J = 8.70$  y  $2.1$  Hz.

**Figura 11**

*Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol*

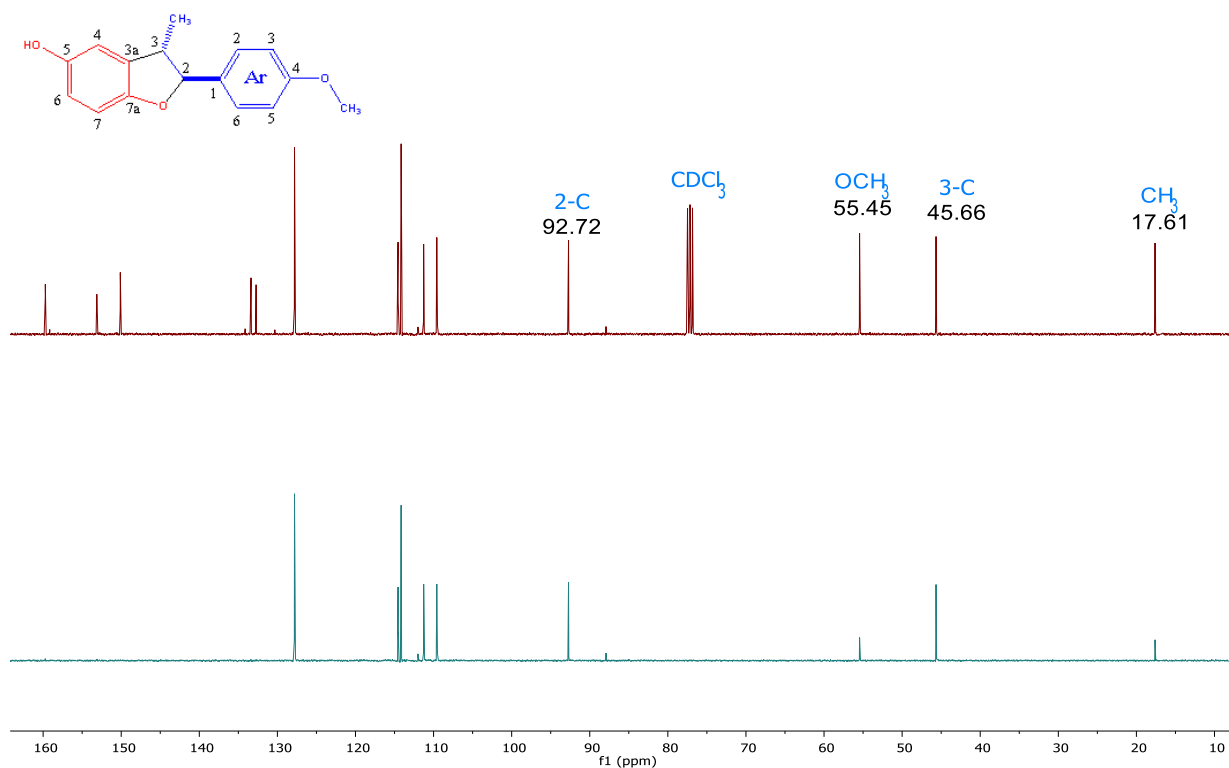
**3a.**



Continuando el análisis del compuesto **3a**, con el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Figura 11) se obtiene la correlación en campos medios y altos de los protones 2H-3H y 3H-CH<sub>3</sub> provenientes de la unión entre la benzoquinona **1a** y el *trans*-anetol **2a** mediante la reacción de cicloadición formal [3+2]. Por otra parte, en la ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY igualmente se obtiene la correspondiente correlación entre los protones 6H-7H del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico y las señales de los protones aromáticos provenientes del correspondiente estireno 2H<sub>Ar</sub>/6H<sub>Ar</sub> - 3H<sub>Ar</sub>/5H<sub>Ar</sub> hacia campos bajos.

### Figura 12

Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol **3a**.



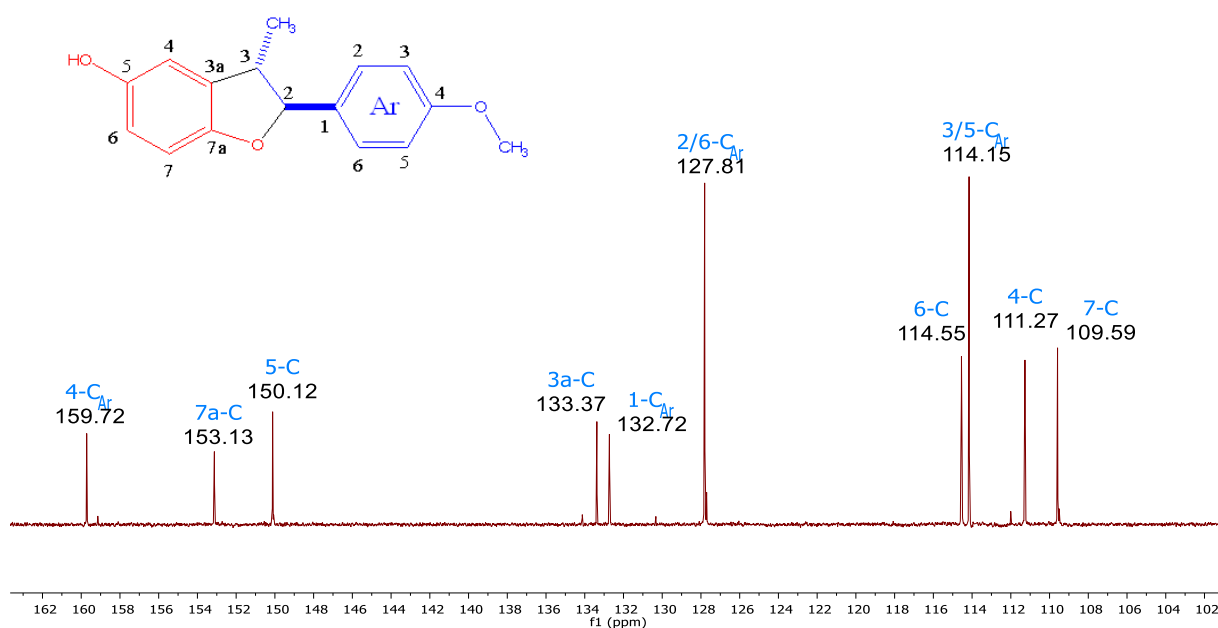
La asignación de las señales provenientes de los carbonos provenientes del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol **3a** fue realizada haciendo uso de los

espectros de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135, además de espectros bidimensionales HMBC y HSQC de carácter heteronuclear para la elucidación apropiada.

En la Figura 12 se observa la apilación de los espectros  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de **3a** dentro de la cual se observa de forma clara la inexistencia de carbonos metilénicos ( $\text{CH}_2$ ) en la estructura molecular debido a la no inversión de fase por ninguna de las señales observadas en el espectro de DEPT135. En el experimento de  $^{13}\text{C}$ , en la región comprendida entre campos medios y altos se destacan 4 señales pertenecientes a los carbonos de tipo metílico ( $\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$ ) de la molécula (55.45 ppm y 17.61 ppm) y las dos señales restantes asociadas a los carbonos 2-C y 3-C (92.72 ppm y 45.66 ppm).

### Figura 13

Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$  del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol **3a**.



La ampliación del espectro en el experimento de  $^{13}\text{C}$  que se muestra en la Figura 13 facilita la asignación de los carbonos faltantes en la estructura del compuesto **3a** provenientes tanto del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico como del derivado estirénico en la región de los campos bajos. Las señales del anillo aromático asociadas al núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico son 153.13, 150.12, 132.72, 114.55, 111.27 y 109.59 ppm que corresponden a los carbonos 7a-C, 5-C, 3a-C, 6-C, 4-C y 7-C respectivamente. Las señales restantes se ligan a los carbonos del fenilo disustituido proveniente del *trans*-anetol, encontrando señales provenientes de carbonos equivalentes, tal es el caso de los carbonos 3-C<sub>Ar</sub> junto a 5-C<sub>Ar</sub> y 2-C<sub>Ar</sub> junto a 6-C<sub>Ar</sub> que se encuentran en 114.15 y 127.81 ppm respectivamente, y finalizando con los dos carbonos que son el 4-C<sub>Ar</sub> y 1-C<sub>Ar</sub>, los cuales se encuentran en 159.72 y 133.37 ppm.

#### ***9.4. Estereoquímica de los derivados *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 3a-f vía cicloadición formal [3+2].***

El análisis de la estereoquímica en los diferentes *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, fue realizado con base en el estudio de  $^1\text{H}$ -RMN, además de los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY tomando como referencia las constantes de acoplamiento de los protones 2-H y 3-H.

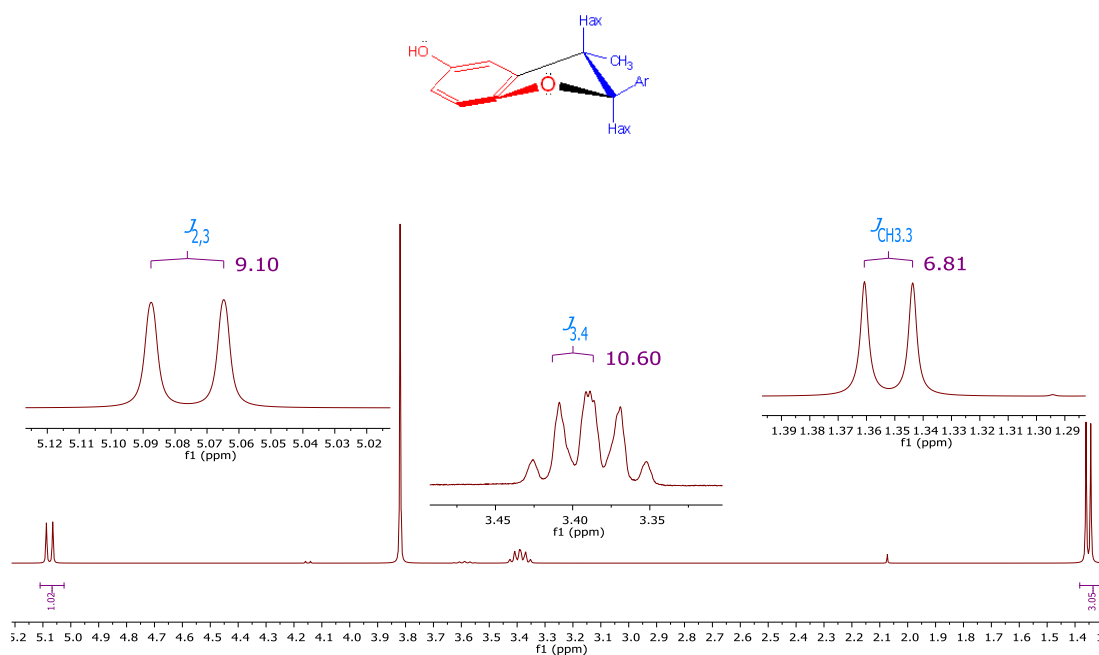
Con base en el mecanismo propuesto, se permite la formación de dos posibles productos mayoritarios para esta reacción de cicloadición formal [3+2], estos productos podrían llegar a ser obtenidos por una rotación sobre un enlace sencillo en uno de los intermediarios zwitteriónicos (Esquema 19). Las características en cada uno de estos diastereoisómeros probables resultan ser productos con disposiciones espaciales *cis* y/o *trans* por parte de los sustituyentes ubicados en las posiciones 2 y 3 del correspondiente dihidrobenzo[*b*]furanol, las



desdoblamiento con el protón 3-H ( $J_{2ax,3ax}^3 = 9.10$  Hz) del anillo 2,3-dihidrobenczo[*b*]furánico, lo que corrobora la síntesis de los núcleos dihidrobenczo[*b*]furánicos en los que se encuentra una gran distancia entre el grupo metilo y los grupos arilo lo que conlleva a una mayor estabilidad.

### Figura 15

Ampliación del espectro de  $^1H$  del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **3a**.

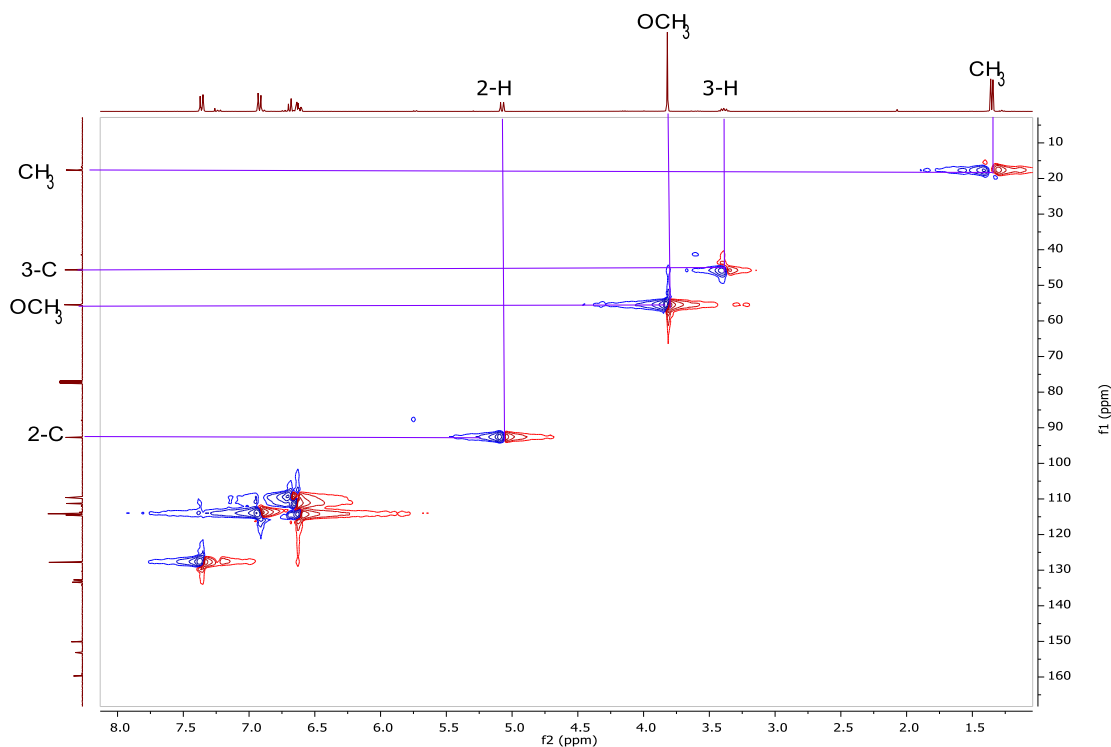


Continuando el análisis espectral bidimensional del compuesto **3a**, el espectro de  $^1H$ - $^{13}C$ -HSQC facilita la asignación de señales de los protones con sus correspondientes carbonos. En la Figura 16 se observan las señales de forma clara y permite la asignación de las señales pertenecientes a los protones y carbonos de las señales metílicas ( $CH_3$  y  $OCH_3$ ) y metilénicas (2-H y 3-H) de la estructura molecular.

**Figura 16**

Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol

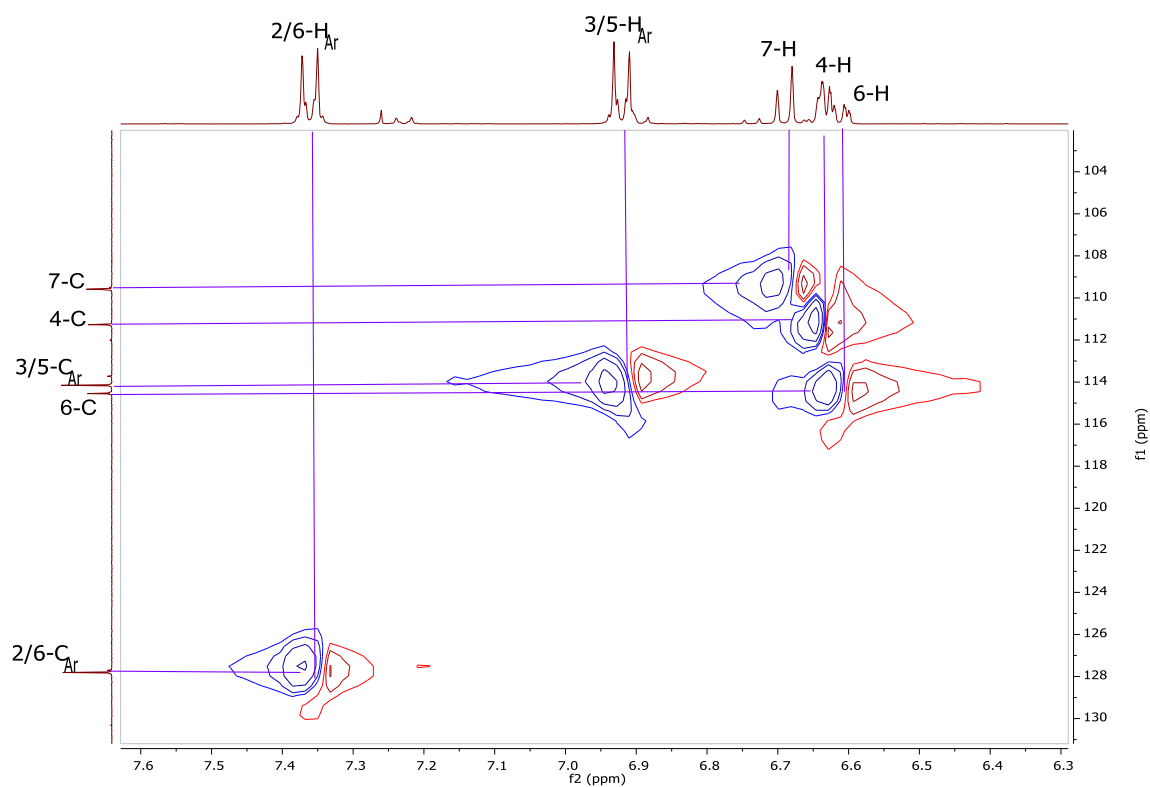
**3a.**



Para completar el análisis del espectro HSQC, se realizó una ampliación en la región de los campos bajos (Figura 17) y la asignación de las señales restantes de la molécula que provienen de la parte aromática de esta, por lo que se hace la correlación entre los protones 4, 6 y 7-H, además de los protones del sustituyente arilo 2, 3, 5 y 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ . Completando de este modo la elucidación del *trans*-3-metil -2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3a.**

**Figura 17**

Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **3a**.



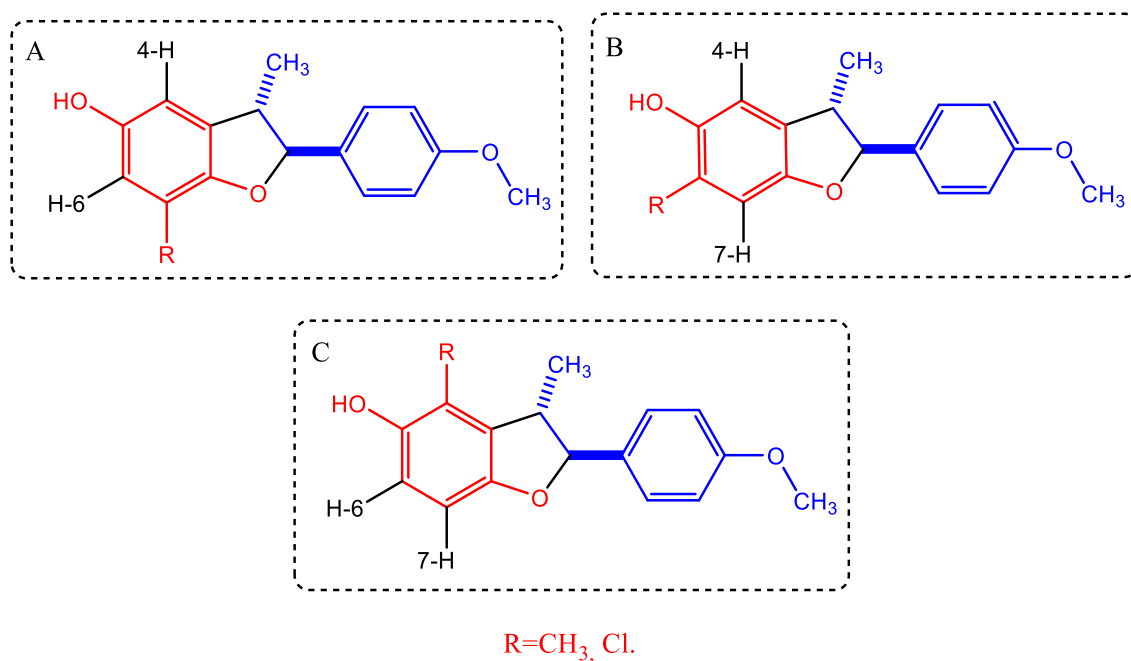
Los análisis complementarios realizados a la molécula para completar de forma inequívoca la elucidación del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **3a**, al igual que los distintos *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f** se encuentran en la parte de **Anexos 1**.

**9.5. Determinación de estructuras regioisoméricas sintetizadas en los *trans*-2-*aryl*-3-*metil*-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 3c y 3d vía cicloadición formal [3+2].**

Las 1,4-benzoquinonas monosustituidas **1b** y **1c** presentan compuestos dihidrobenzo[*b*]furánicos en los que la posición del sustituyente metilo y cloro presentan gran interés y duda en la posición que ocupan en el anillo dihidrobenzo[*b*]furánico en el desarrollo de nuevos compuestos a los que se les atribuye una posible actividad biológica. En la Figura 18 se muestran los 3 posibles regioisómeros que se pueden obtener.

**Figura 18**

*Posibles estructuras regioisoméricas de los derivados dihidrobenzo[*b*]furánicos.*

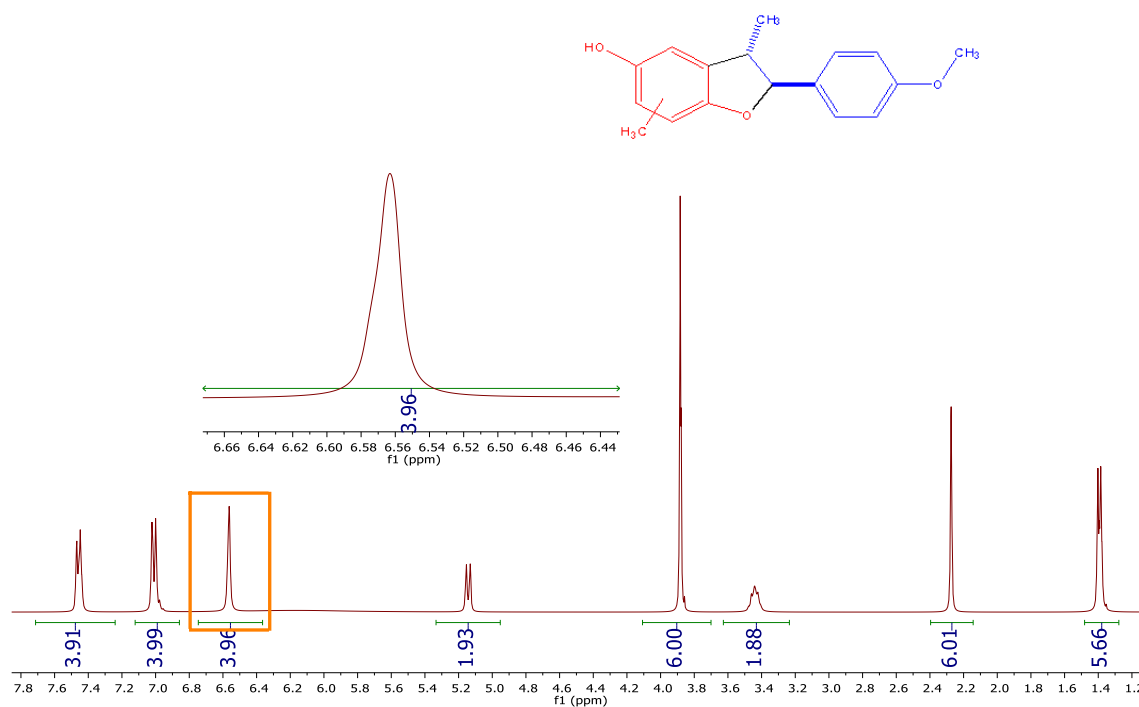


La confirmación en la síntesis de regioisómeros en los correspondientes dihidrobenzo[*b*]furanos obtenidos a partir de las benzoquinonas monosustituidas fue resuelta mediante el uso de CG-EM de 3c y 3d, acompañado del análisis en realizado al espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto 3c. En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 19) del compuesto 3c, en la

integración que fue realizada a las señales de la molécula obtenida, se evidenció la presencia de duplicidad en las señales del espectro correspondiente a la molécula analizada, quedando confirmada la obtención de dos moléculas regioisoméricas con algunas características espectrales similares. En el caso del compuesto **3d**, se resalta la obtención de dos regioisómeros, en la que el compuesto mayoritario sí pudo ser purificado por cromatografía en columna, a diferencia del compuesto **3c**.

### Figura 19

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **3c**.

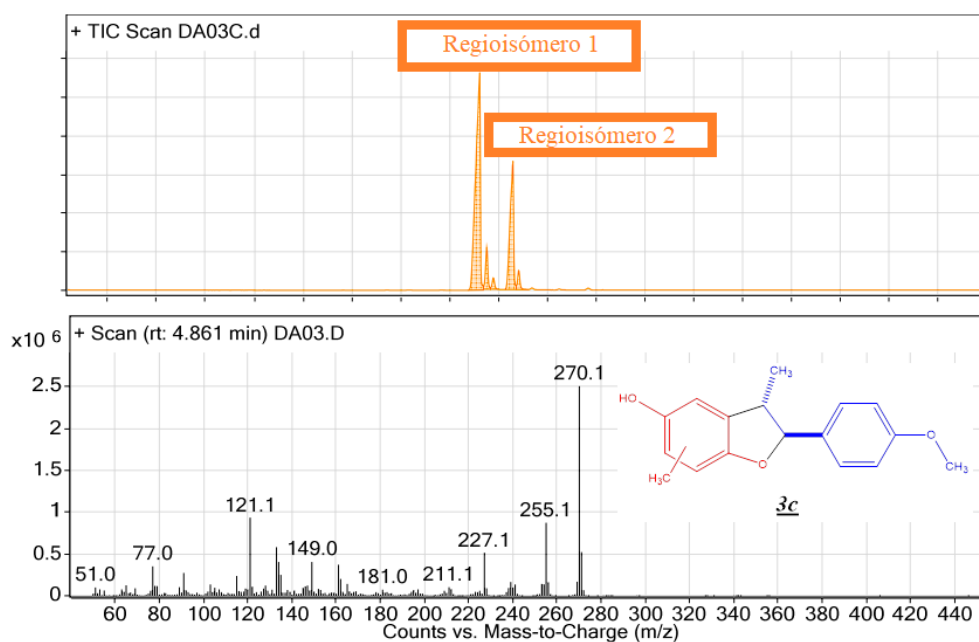


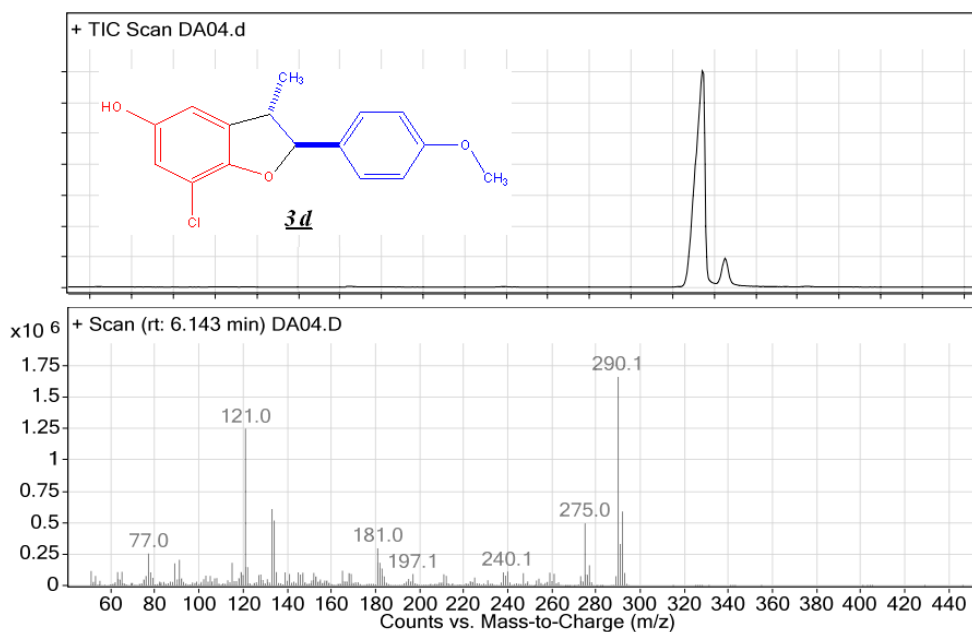
Los resultados obtenidos por CG-EM (Figura 20) a las moléculas dihidroben[b]furánicas, permitieron corroborar la obtención de dos regioisómeros una vez realizada la purificación del compuesto **3c**, cuyos dos tiempos de retención ( $t_R$ ) se encuentran en 4.523 y 4.861 minutos. Ambos espectros presentaron señales similares; encontrando en los dos espectros de masas la señal correspondiente al ión masa molar calculada del compuesto

sintetizado (compuesto en su forma catión-radical) a una relación de  $m/z=270$  uma, a diferencia del compuesto **3d**, en el que en el espectro de masas se observa la obtención de uno de los regioisómeros; logrando con éxito la purificación del regioisómero mayoritario. En el espectro del compuesto **3d** se encuentra la señal correspondiente a la masa molar calculada del compuesto sintetizado ( $m/z=90$  uma) confirmando la obtención de los compuestos dihidroben[b]furánicos planteados mediante la ruta sintética implementada.

## Figura 20

Cromatogramas y espectros de masas del compuesto **3c** y **3d**.

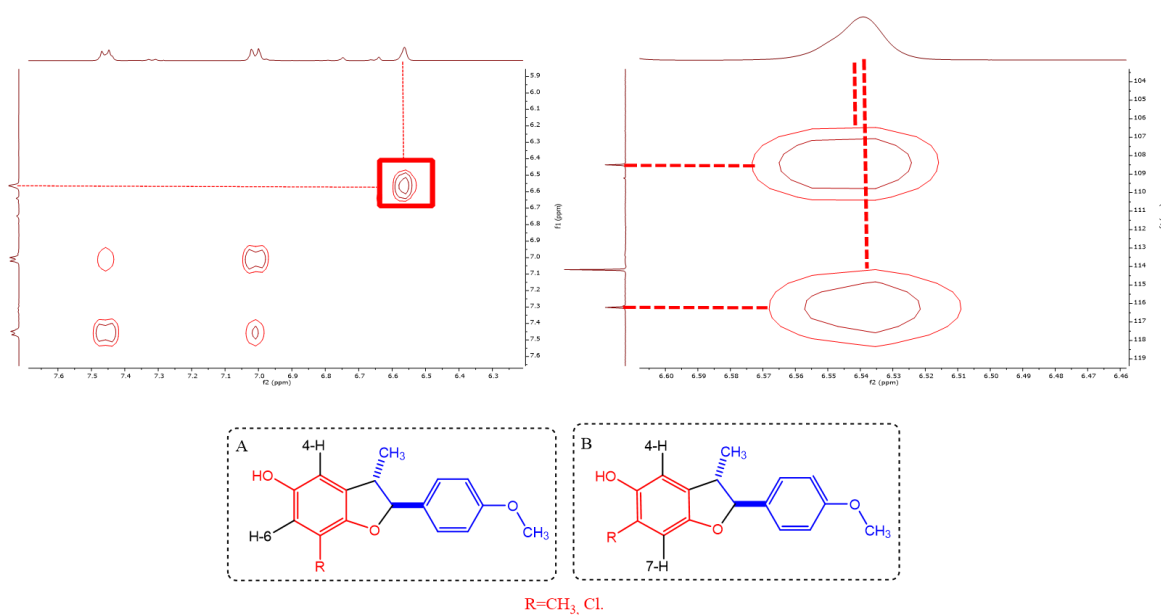




Realizando un análisis a los resultados de los experimentos de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC del compuesto **3c** se logró determinar las dos estructuras obtenidas para los compuestos que fueron sintetizados a partir de las p-benzoquinonas monosustituidas. En la Figura 21 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY; en el que no se observó ningún indicio de correlación entre los protones que componen dicha señal del espectro, los cuales se encuentran en el anillo aromático del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico. Asimismo, en el espectro de  $^1\text{H}$ -DEPT135-HMBC del compuesto **3c**, se evidenció la correlación entre la señal obtenida por los protones previamente mencionados junto con las señales de dos carbonos (asociados a estructuras aromáticas) en la región de los campos bajos del espectro, quedando definidas las dos regioisómeros sintetizados para los dihidrobenzo[*b*]furanos **3c** y **3d** (Figura 21), los cuales se ajustan a las características espectrales encontradas en los experimentos de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC.

**Figura 21**

Ampliación de espectros  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y  $^1\text{H}$ -DEPT135-HMBC del compuesto **3c**.



### 9.6. Aromatización oxidativa de los *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f** para la obtención de 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**

Sintetizados los distintos *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, el siguiente paso en la ruta sintética es la aromatización oxidativa para la obtención de 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**.

Para la síntesis de los núcleos benzo[*b*]furánicos mediante la correspondiente aromatización fue requerido azufre elemental (S<sub>8</sub>) como agente oxidante y el análisis de unas proporciones determinadas para la mayor eficiencia en la síntesis de los correspondientes compuestos aromatizados, haciendo uso como compuesto base el *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **3a**; en la Tabla 8 se muestra un resumen de los resultados obtenidos.

**Tabla 8**

*Estudio de la relación de azufre elemental óptimo para la aromatización oxidativa de trans-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3a**.*

<b>Relación S (mol/mol)</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Rendimiento (%)<sup>b</sup></b>
<b>1</b>	20	30
<b>1.2</b>	22	35
<b>2</b>	20	39
<b>2.5</b>	25	56
<b>3.0</b>	25	65
<b>4.0</b>	25	80

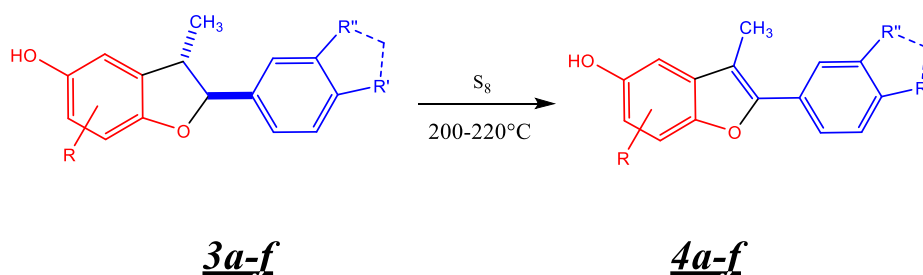
*Nota.* <sup>a</sup>: Rendimientos obtenidos después de purificación por CC.

En el análisis de la metodología de aromatización oxidativa, el aditivo oxidante fue azufre en un medio libre de solvente a 200 °C, temperatura que garantiza la fusión de los sustratos sólidos y la homogenización de la mezcla de reacción. Se tomaron distintas relaciones de sustrato y de azufre. Al calentar la reacción a la temperatura deseada, se produjo la obtención de H<sub>2</sub>S, el cual fue recibido en una solución de NaOH al 10%. Pasados 15 minutos se detuvo la producción de H<sub>2</sub>S y se tomó esto como el tiempo de finalización de la reacción. Al realizar un control por cromatografía de capa delgada se pudo observar un consumo casi total del sustrato y una aparición significativa del producto deseado. El mayor rendimiento con el cual se obtuvo el 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4a** fue elegida la relación 1:4 (Sustrato: Azufre) con un porcentaje de 80, siendo elegida como la relación más eficiente para este objetivo; se debe resaltar que una mayor relación de azufre puede mejorar los rendimientos obtenidos pero el proceso de extracción del compuesto en el crudo de reacción y su purificación se vuelven más complicados.

Obtenidas las condiciones óptimas de reacción, se procedió a sintetizar la nueva serie de 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**, a partir de *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenc[*b*]furan-5-oles **3a-f** (Esquema 23). Los compuestos en este paso sintético fueron obtenidos algunos como aceites y otros como sólidos, cuyos rendimientos oscilaron entre 86-62%.

### Esquema 23

Síntesis de los 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** mediante la aromatización oxidación con azufre elemental.



Todos los 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** fueron purificados por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de éter de petróleo:acetato de etilo como fase móvil de este proceso. Las características físicas de los benzo[*b*]furanos sintetizados se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9**

Propiedades físicas de los derivados 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**.

Comp.	R	R'	R''	% Rend. <sup>a</sup>	Estado físico	Punto de fusión (°C)
<b>4a</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	80	Sólido verde	112-114
<b>4b</b>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	82	Sólido blanco	114-116
<b>4c</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	65	Aceite marrón	---
<b>4d</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	62	Aceite marrón	---
<b>4e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	86	Sólido blanco	106-108
<b>4f</b>	H	O-CH <sub>2</sub> -O		86	Sólido naranja	100-102

Nota. <sup>a</sup> Rendimientos obtenidos después de la purificación por columna.

Al igual que los *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles precursores **3a-f**, todos los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** fueron sometidos a técnicas de análisis instrumental dentro de las que se encuentran la espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear mono y bidimensional <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY y <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC.

Los espectros infrarrojos de los distintos 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** poseen señales similares en comparación a los precursores *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles precursores **3a-f**; se observan las señales provenientes de la vibración de tensión del grupo hidroxilo (-OH) comprendidas entre la región de 3450 - 3248 cm<sup>-1</sup>; asimismo, se mantienen las vibraciones de tensión asociadas a los enlaces de tipo C-O, aproximadamente en la región de 1250 cm<sup>-1</sup>. Se resalta el dato de la intensificación en las señales de vibración de alargamientos por parte de los carbonos aromáticos (C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>) una vez las correspondientes reacciones de aromatización fueron realizadas a cada uno de los precursores.

**Tabla 10**

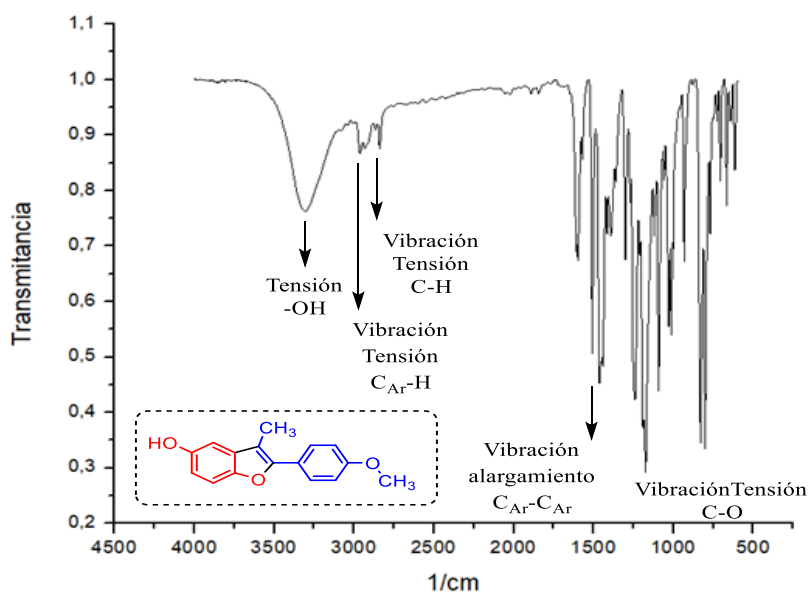
Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados 2-*aril*-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**.

Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					
Comp.	Vib. Tensión -O-H	Vib. Tensión C <sub>Ar</sub> -H	Vib. Tensión C-H	Vib. Alargamiento C <sub>Ar</sub> - C <sub>Ar</sub>	Vib. Tensión C-O
<b>4a</b>	3270	3080	2915	1404	1240
<b>4b</b>	3248	3098	2890	1498	1225
<b>4c</b>	3250	3007	2920	1486	1250
<b>4d</b>	3360	3005	2987	1502	1239
<b>4e</b>	3378	3020	2997	1501	1235
<b>4f</b>	3420	3010	2885	1490	1245

Las señales que provienen de las vibraciones de los carbonos alifáticos en las moléculas (CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>) se encuentran entre 2997-2885 cm<sup>-1</sup>, de igual forma las vibraciones de tensión entre los carbonos aromáticos y sus correspondientes protones (C<sub>Ar</sub>-H) cuyas señales se encuentran aproximadamente sobre los 3000 cm<sup>-1</sup>.

**Figura 22**

Espectro infrarrojo del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4a**.



Continuando con la elucidación de los compuestos **4a-f**, la cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas permite una aproximación a la elucidación completa de los compuestos obtenidos una vez terminada la aromatización oxidativa con azufre elemental de los derivados dihidrobenzofuranólicos. En la Tabla 11 se resumen las propiedades espectrales cromatográficas y espectrométricas de los derivados benzofuránicos **4a-f**.

**Tabla 11**

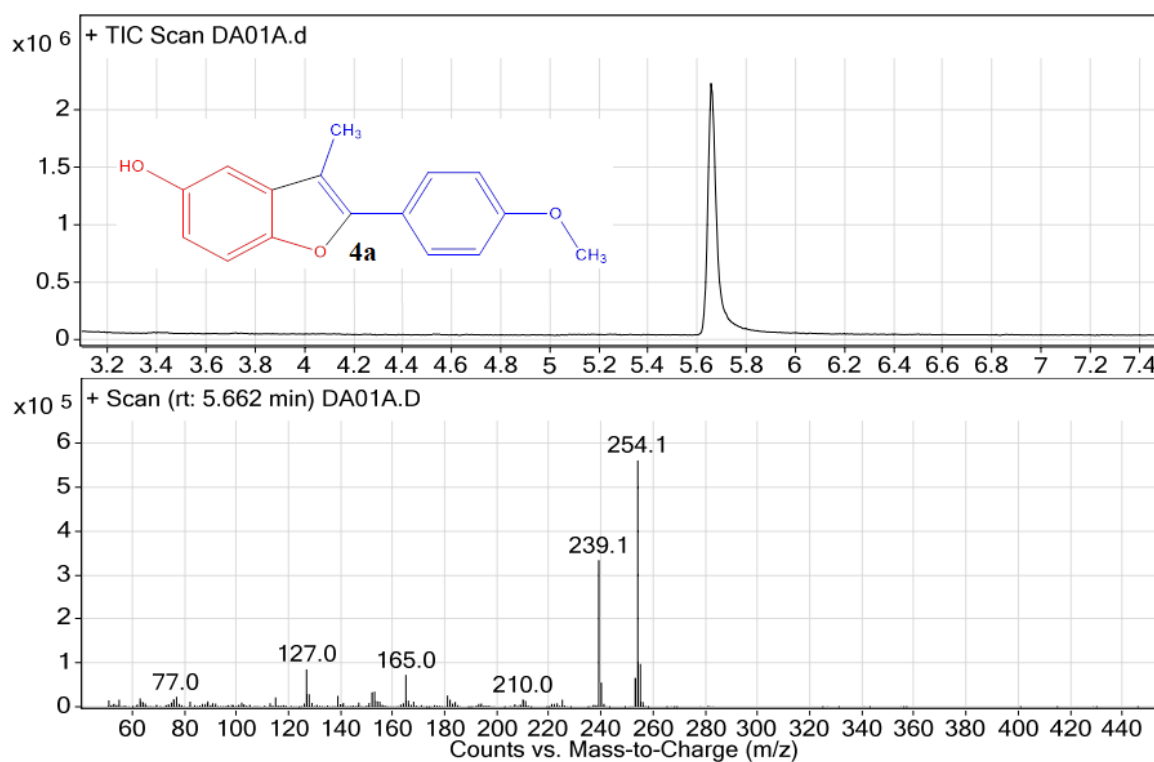
Propiedades espectrales CG-EM de los compuestos **4a-f**.

Comp.	t <sub>R</sub> (min)	M <sup>+</sup> (m/z)	I (%)	IPB (m/z)
<b>4a</b>	5.662	254	100	254
<b>4b</b>	7.476	270	100	270
<b>4c</b>	6.360 6.698	268	100	268
<b>4d</b>	8.260	288	100	288
<b>4e</b>	7.905	284	100	284
<b>4f</b>	6.870	268	100	268

En la Figura 23 se muestra el cromatograma junto con el patrón de fragmentación del compuesto **4a**. Se evidencia un único pico del compuesto en el cromatograma con un tiempo de retención ( $t_R$ ) de 5.662 minutos correspondiente al benzo[*b*]furano sintetizado. En el patrón de fragmentación se tiene como ión pico base (IPB) la misma señal correspondiente al ión molecular del compuesto (compuesto en su forma catión-radical).

### Figura 23

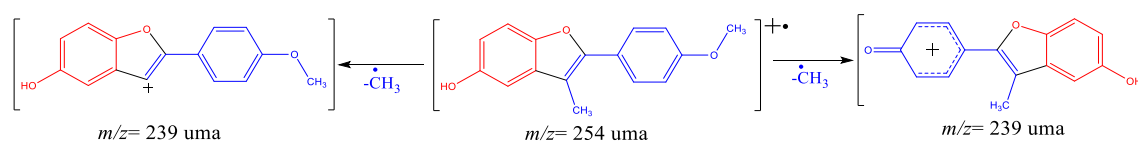
Cromatograma y espectro de masas del compuesto **4a**.



Se propone una posible ruta de fragmentación del compuesto **4a** (Esquema 24) referente al fragmentograma presentado en la Figura 23, en el cual se observa la señal del ión molecular ( $m/z$  254 uma) y la señal debida a la pérdida de un radical metilo ( $\bullet\text{CH}_3$ ) atribuida al ión fragmento  $\Phi_1$  ( $m/z$  239 uma).

## Esquema 24

Posible patrón de fragmentación del compuesto **4a**.



Finalmente, las estructuras de las 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f**, fueron elucidadas inequívocamente por medio del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT135) y por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY y correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC.

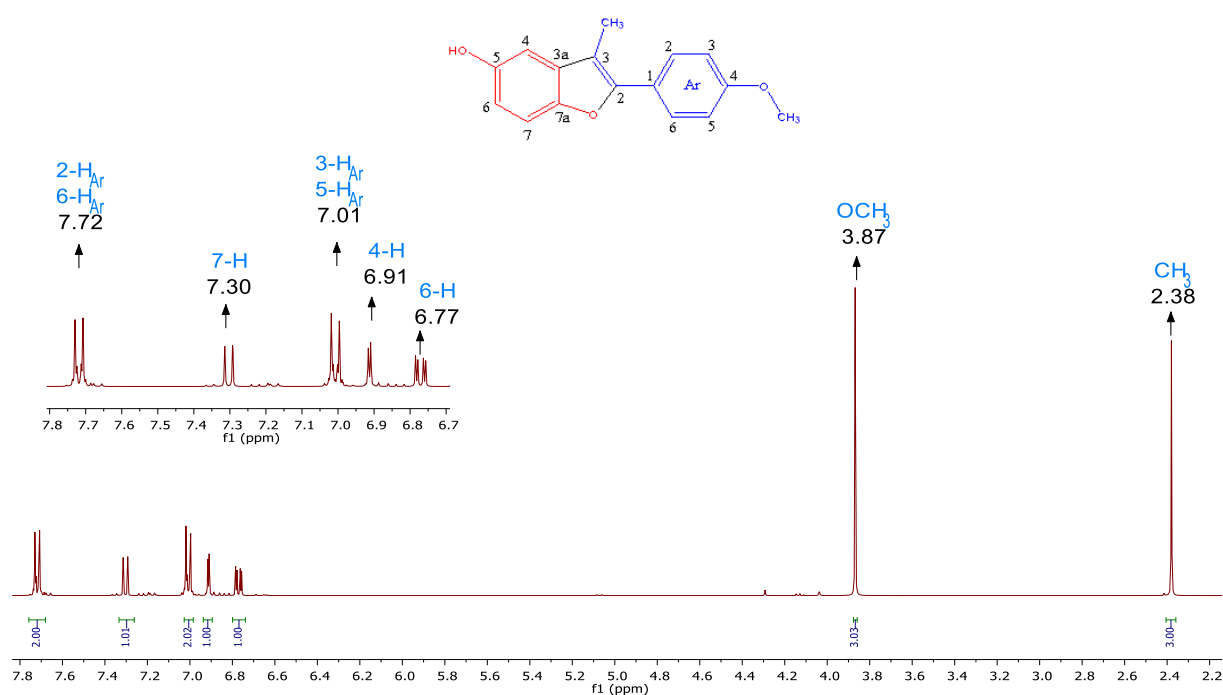
En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 3-metil-2-(4-metoxifenil) benzo[*b*]furan-5-ol **4a** (Figura 24) se encuentran dos tipos de señales diferenciadas de forma clara, cuya sumatoria asociada a la integración por parte de las señales, coinciden completamente con el número esperado en la molécula sintetizada. Se resalta la desaparición de las señales asociadas a los protones alifáticos 2-H y 3-H, un doblete y multiplete que se encontraban en el espectro del compuesto precursor **3a** respectivamente, dando un indicio directo a la aromatización del núcleo dihidrobenzo[*b*]furánico.

Los singletes que se encuentran en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se les asocian a los protones de los carbonos alifáticos metílicos del núcleo benzo[*b*]furánico, el grupo  $\text{CH}_3$  se encuentra en la región de campos altos en 2.38 ppm, a la cual le precede la señal de su homólogo,  $\text{OCH}_3$ , desplazado a la región media del espectro (3.87 ppm). La gran mayoría de señales por parte del núcleo se encuentran en los campos bajos, dentro de las que se encuentran son las señales de los protones 6-H en como un doblete de dobletes en 6,77 ppm ( $J$  de acoplamiento= 8.69, 2.55 Hz), un doblete de dobletes relacionado al protón 4-H en 6.91 ppm ( $J$  de acoplamiento= 2.6, 0.5 Hz) y el protón 7-H se encuentra en 7.30 ppm como un doblete de dobletes junto a una

constante de acoplamiento  $J=8.63$ ,  $0.54$  Hz. Por último, las dos señales restantes son asociadas a los protones del grupo arilo que posee el núcleo benzo[*b*]furánico, en el cual, los protones equivalentes 2- $H_{Ar}$ /6- $H_{Ar}$  y 3- $H_{Ar}$ /5- $H_{Ar}$  cuyas señales se encuentran en 7.72 y 7.01 ppm, respectivamente, junto a una constante de acoplamiento de  $J=8.9$  y  $2.1$  Hz.

## Figura 24

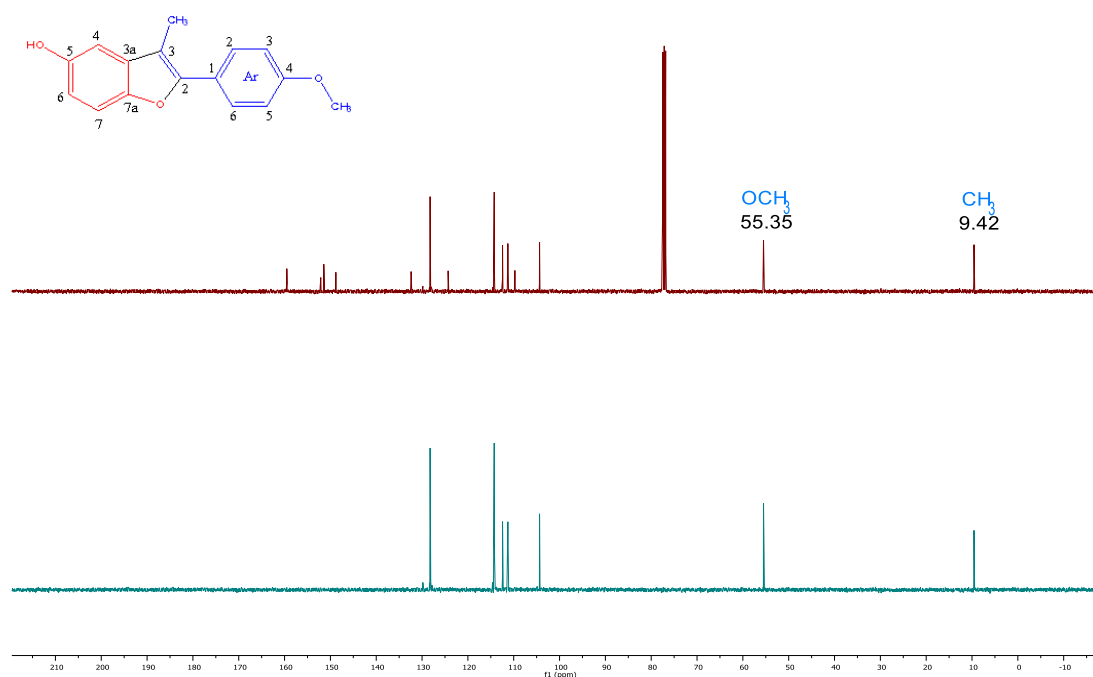
Espectro  $^1H$ -RMN de 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4a**



La asignación de señales procedente de los distintos carbonos de **4a** se presenta en la Figura 25, donde se muestra la apilación del espectro de  $^{13}C$  y DEPT135. En el espectro de  $^{13}C$  se diferencian claramente dos tipos de señales en la región de campos altos y medios, las señales de los carbonos metílicos (CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>) en 9.42 y 55.35 ppm, respectivamente.

## Figura 25

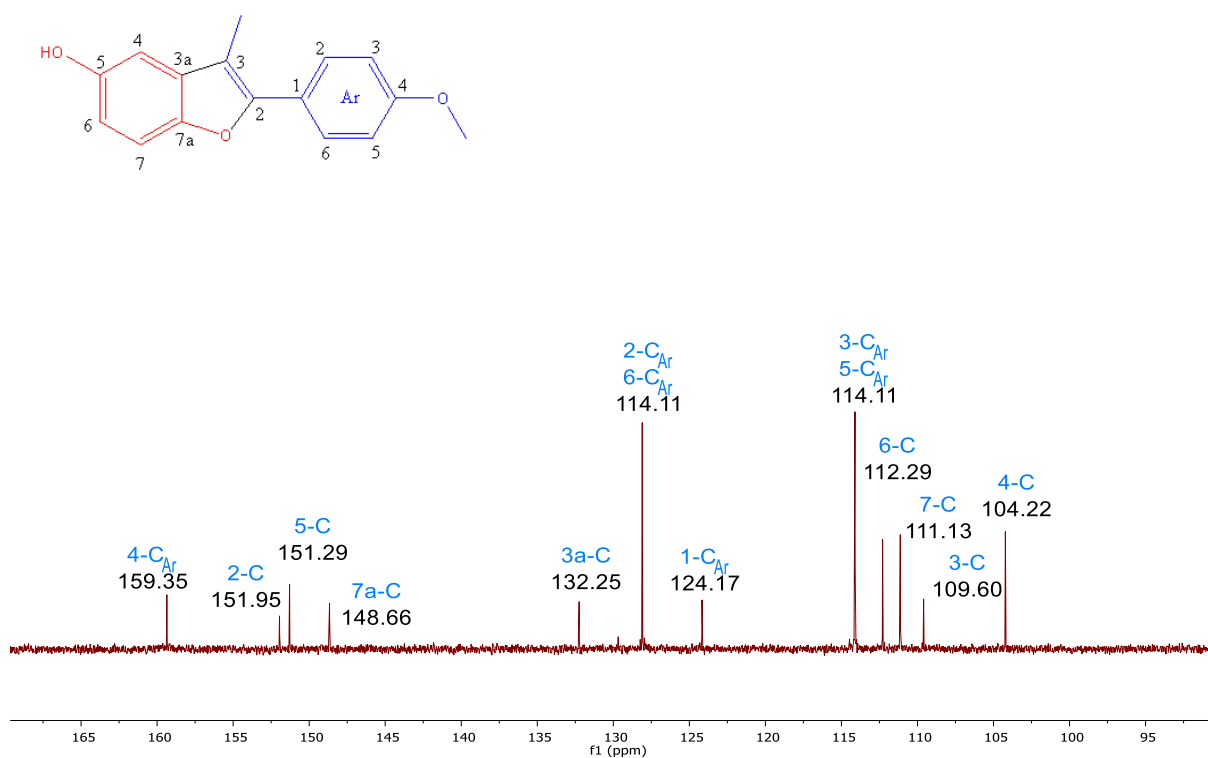
Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4a**.



La ampliación del espectro en la región de los campos bajos del experimento de  $^{13}\text{C}$  se muestra en la Figura 26, donde se encuentran doce señales correspondientes a los carbonos del sistema heteroatómico benzo[*b*]furánico y su correspondiente sustituyente estirénico. Los carbonos pertenecientes al anillo benzo[*b*]furánico se encuentran en 151.95, 151.29, 148.66, 132.25, 112.29, 111.13, 109.60 y 104.22 ppm, señales relacionadas a los carbonos 2, 5, 7a, 3a, 6, 7, 3 y 4-C, respectivamente. Los carbonos cuaternarios del anillo aromático del *trans*-anetol son halladas en 159.35 y 124.17 ppm, señales a las que se les atribuyen los carbonos 4- $\text{C}_{\text{Ar}}$  y 1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ . Estas últimas señales están acompañadas de dos señales más que se relacionan con los carbonos equivalentes 3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{C}_{\text{Ar}}$  y 2- $\text{C}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{C}_{\text{Ar}}$  comprendidas en 114.11 y 128.10 ppm, respectivamente.

**Figura 26**

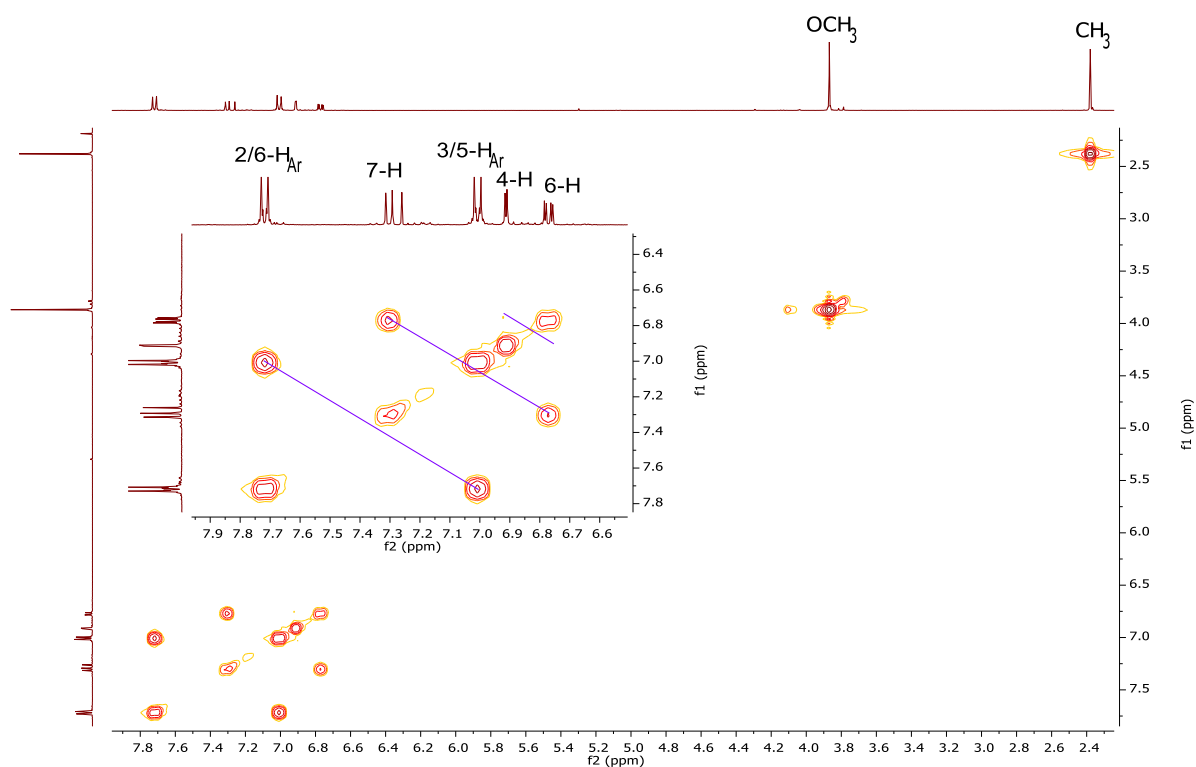
Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$  3-metil -2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4a**.



El espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY que observa en la Figura 27, demuestra la desaparición de la correlación por parte de dos señales del precursor **3a**, pertenecientes a los protones 2-H y 3-H de la molécula y al mismo tiempo la aparición de un singlete en la región de los campos altos, por lo que la desaparición de la correlación entre estos dos protones es un indicio más en la verificación de la molécula obtenida mediante la reacción oxidativa de aromatización con azufre elemental. Por otra parte, en la región de los campos bajos se encuentran los acoplamiento por parte de los protones 7-H y 6-H junto a los acoplamiento entre los protones equivalentes del anillo aromático del *trans*-anetol 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ .

**Figura 27**

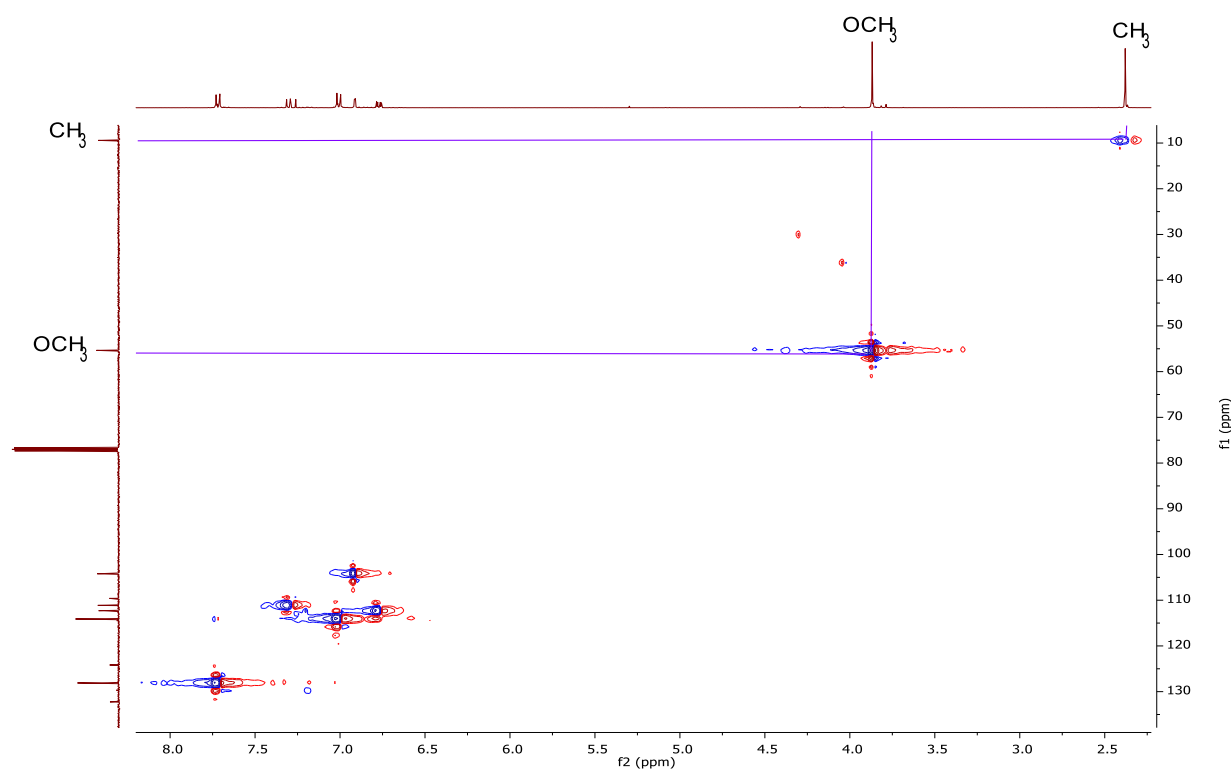
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4a**.



En el experimento bidimensional de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto **4a**, que se observa en la Figura 28, se realiza la asignación de las señales de los protones a sus correspondientes carbonos. En la región de los campos altos se destacan las señales de los dos protones y carbonos metílicos de **4a** ( $\text{CH}_3$  y  $\text{OCH}_3$ ).

Figura 28

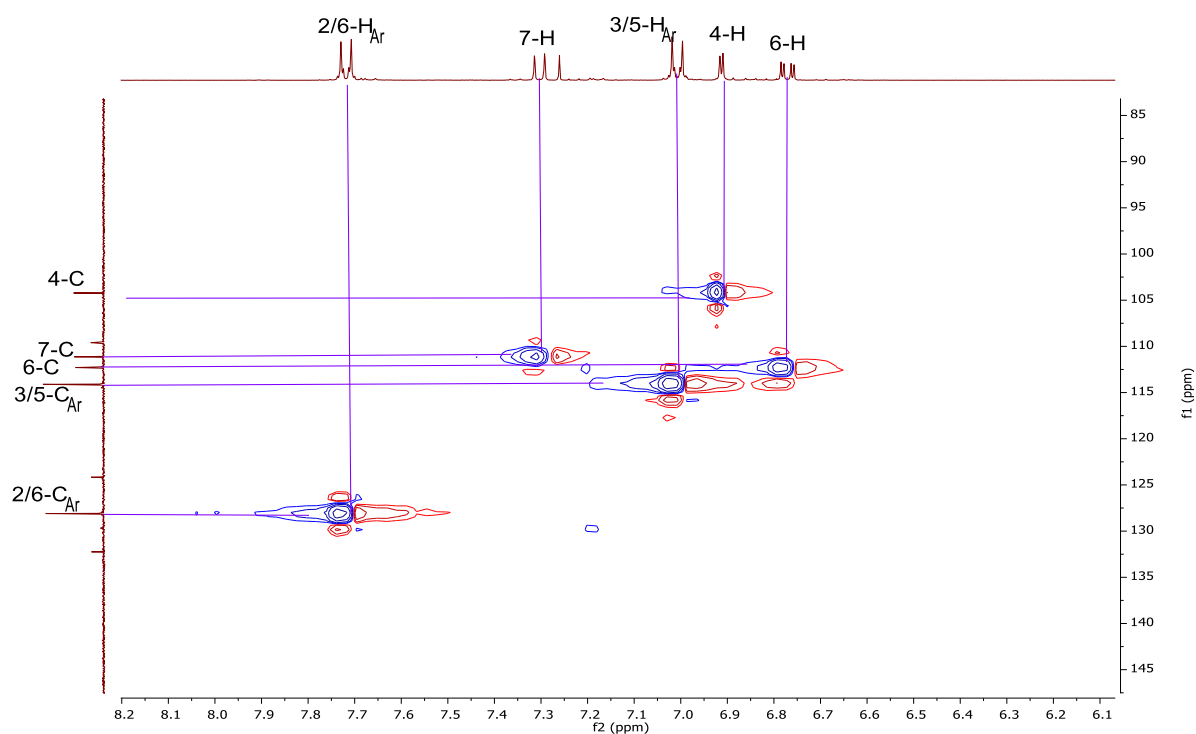
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4a**.



Continuando con el análisis del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol **4a**, en la ampliación del espectro (Figura 29) se concluye la asignación de las señales aromáticas del sistema cíclico del benzo[*b*]furan y su sustituyente estirénico, dentro de las que se destacan las señales restantes por parte de los protones 7, 4 y 6-H junto a sus homólogos equivalentes 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  con sus respectivos carbonos, concluyendo de este modo la elucidación incontrovertible de **4a**.

**Figura 29**

Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol

**4a.**

Los experimentos complementarios para la elucidación del precursor **3a**, al igual que los distintos análisis espectrales para la gama de compuestos 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** se encuentran en la parte de **Anexos 2**.

**9.7. O-alkilación de los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos *4a-f* y síntesis de los correspondientes derivados 5-O-aminoalkil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos *5a-f* y *6a-e*.**

Obtenidos y caracterizados los distintos 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos *4a-f*, como último paso en la ruta de síntesis, aprovechando la reactividad del grupo hidroxilo (-OH) libre en los distintos núcleos heterocíclicos, se llevó a cabo la O-funcionalización de los compuestos mediante una reacción de sustitución nucleofílica, reacción de Williamson, para la obtención de éteres junto a dos derivados de cloruros de aminoalkilo, clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina y el clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina, en condiciones básicas.

En la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los 5-O-aminoalkil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos *5a-f* y *6a-e*, se realizó un estudio para determinar las condiciones adecuadas de reacción, resumidas en la Tabla 12. En este análisis se emplearon dos compuestos 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol *4a* y 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-ol *4f*, uso de bases tanto fuertes como débiles, distintos solventes previamente secos, diferentes temperaturas, y tiempos a la que las reacciones fueron sometidas con sus correspondientes rendimientos de reacción.

**Tabla 12**

*Estudio de las condiciones de reacción para la obtención de los 5-O-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[b]furanos **5a** y **5f**.*

<i>Compuesto</i>	<i>Cloruro de aminoalquilo (2 equiv.)</i>	<i>Base (2 equiv.)</i>	<i>Solvente (Seco)</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tiempo (h)</i>	<i>%Rend.<sup>a</sup></i>
<b>4a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	Ambiente	24	65
<b>4a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	Ambiente	24	60
<b>4a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	NaOH	DCM	Ambiente	24	>10
<b>4a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	NaOH	DCM	Reflujo	24	>15
<b>4a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	NaH	DMA	Ambiente	24	Cuant. <sup>b</sup>
<b>4a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	Ambiente	48	92
<b>4f</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	Ambiente	24	N.R
<b>4f</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	Ambiente	48	N.R
<b>4f</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	Reflujo	24	N.R
<b>4f</b>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	Ambiente	24	87

*Notas: <sup>a</sup>: Rendimientos obtenidos después de purificación por placas preparativas; <sup>b</sup>: Producto sólido no deseado purificado por CC y analizado por RMN*

En la primera reacción se empleó **4a**, además se usó como base el carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), una base que no es de las bases más fuertes, junto a clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina y como solvente diclorometano anhidro (DCM), en el que se resalta una conversión mayor del 50% a temperatura ambiente, siendo recolectado como un sólido marrón posterior a su purificación. Continuando con el análisis de las condiciones, el compuesto **4a** y el clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina fueron implementados, al igual que el carbonato de potasio en diclorometano anhidro para el segundo experimento, obteniendo un producto sólido rojizo con un rendimiento cercano del 60% a condiciones de temperatura ambiental. Dentro del estudio realizado, sometiendo la reacción a condiciones más fuertes, se examinó el papel

de la base en la sustracción del protón en el paso determinante de ella, se añadió a la mezcla de reacción hidróxido de sodio anhidro a temperatura ambiente (NaOH) junto al **4a** y clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina en diclorometano anhidro; esta reacción evidenció poca conversión del precursor al correspondiente benzo[*b*]furano-*O*-sustituido. La reacción con hidróxido de sodio fue replicada haciendo un cambio en la temperatura, dejándola a reflujo durante 24 horas, en la cual no se observaron cambios significativos en su conversión en comparación a su homólogo a temperatura ambiente. En la búsqueda de otras bases que fuesen óptimas para la reacción, se agregó hidruro de sodio (NaH) a temperatura ambiente en la mezcla que se compone del precursor **4a** y clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina en dimetilacetamida (DMA) en condiciones anhidras, en la cual se obtuvo un producto transcurrida la reacción con un rendimiento bastante elevado cuyo compuesto no fue el esperado una vez fue purificado y analizado. Por último, el compuesto **4a** fue sometido a condiciones suaves de reacción con el carbonato de potasio y el clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina y el solvente utilizado fue el acetonitrilo anhidro (CH<sub>3</sub>CN) con el cual se obtuvo el mayor rendimiento de reacción (92%), en comparación a las anteriores condiciones en las que se obtuvo el correspondiente producto.

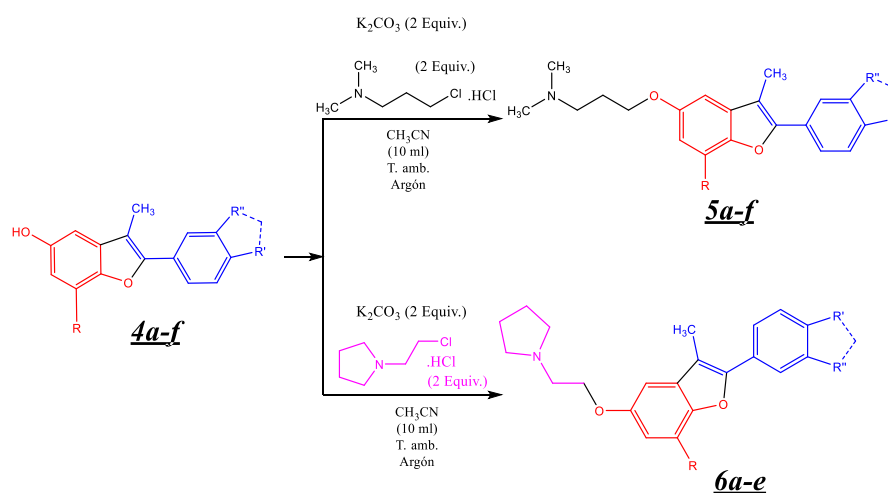
El otro precursor que fue usado para el estudio de la búsqueda de condiciones óptimas fue derivado de benzo[*b*]furano **4f**, sometido a condiciones similares que su homólogo, en presencia de carbonato de potasio y diclorometano anhidro, cuyo resultado fue totalmente nulo; posterior a este experimento, otras reacciones fueron llevadas a cabo con las mismas condiciones previamente mencionadas, una llevada a reflujo durante 24 horas y otra a temperatura ambiente durante 48 horas aproximadamente, con el mismo resultado en comparación con la reacción anterior, sin la conversión del precursor hacia el correspondiente producto. Como última reacción de estos ensayos, el compuesto **4f** en presencia de carbonato de potasio y el clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina fueron sometidos a reacción en un

medio cuyo solvente fue el acetonitrilo anhidro ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), dando el mayor porcentaje de conversión (87%) en comparación con los experimentos previos.

Para concluir el análisis del experimento, se presenta una mayor conversión de los precursores cuando se hace uso de carbonato de potasio como agente sustractor de protones y acetonitrilo anhidro ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) a temperatura ambiente, por lo que quedan definidas las condiciones idóneas para llevar a cabo la mayor conversión de los distintos 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **4a-f** a sus 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e** (Esquema 25).

### Esquema 25.

*Síntesis de los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos 5a-f y 6a-e.*



Los distintos 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e** fueron purificados por cromatografía de placas, usando como soporte sólido sílica y una fase estacionaria de diclorometano/metanol. En la Tabla 13 se resumen las propiedades fisicoquímicas de los compuestos obtenidos. La gran mayoría de los 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e** fueron obtenidos como aceites y sólidos con rendimientos que oscilan entre 92-20%.

Tabla 13

Propiedades fisicoquímicas de los 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e**.

Compuesto	R	R'	R''	R'''	% Rend. <sup>a</sup>	Estado físico
<b>5a</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	92	Aceite marrón
<b>5b</b>	H	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	81	Sólido marrón
<b>5c</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	Aceite marrón
<b>5d</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	80	Aceite marrón
<b>5e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	75	Aceite marrón
<b>5f</b>	H	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	89	Sólido amarillo-naranja
<b>6a</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	91	Aceite rojo
<b>6b</b>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	75	Sólido amarillo
<b>6c</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	23	Aceite amarillo
<b>6d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	91	Aceite marrón
<b>6e</b>	H	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	87	Sólido marrón

Nota. <sup>a</sup> Rendimientos obtenidos después de la purificación por columna.

Por otro lado, al igual que con los 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos **4a-f**, a todos los compuestos 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e**, se les realizó la respectiva elucidación mediante las técnicas instrumentales de espectroscopia IR y resonancia magnética nuclear monodimensional de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HSQC.

En el análisis de los espectros infrarrojo de los 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos **5a-f** y **6a-e**, se encuentra la desaparición en las bandas de absorción propia de las vibraciones de tensión del grupo hidroxilo (O-H), que se encontraban comprendidas aproximadamente entre 3400-3200 cm<sup>-1</sup>. De igual forma, se mantienen las señales provenientes de los carbonos aromáticos, cuyas bandas de absorción relacionadas a las vibraciones de alargamiento por parte de los carbonos aromáticos aparecen entre 1502-1428

cm<sup>-1</sup> y la vibración de tensión por parte del enlace carbono-oxígeno (C-O) son halladas en 1254-1228 cm<sup>-1</sup>. La intensificación en las señales de vibración de tensión por parte de los carbonos alifáticos de tipo C-H da un indicio de que la reacción de *O*-funcionalización fue llevada a cabo con éxito. Asimismo, se encuentra una nueva banda de absorción (1174-1064 cm<sup>-1</sup>) que se debe a la vibración de flexión de una amina (C-N) debido a la adición de los clorhidratos implementados en los distintos 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos 5a-f y 6a-e.

**Tabla 14**

*Principales bandas de absorción en el espectro IR de los derivados 5-O-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos 5a-f y 6a-e.*

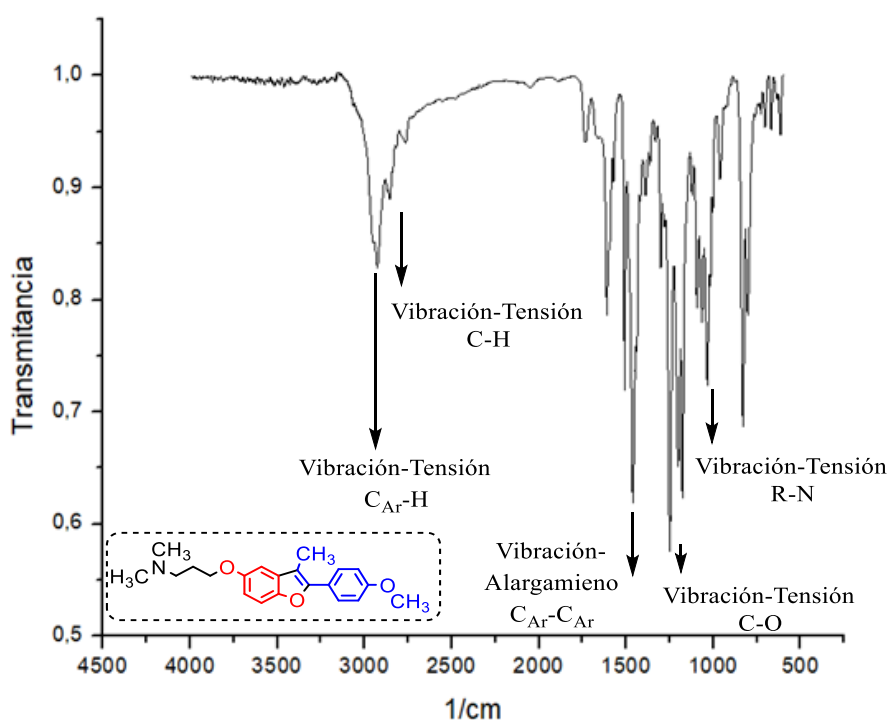
Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					
Comp.	Vib. Tensión C <sub>Ar</sub> -H	Vib. Tensión C-H	Vib. Alargamiento C <sub>Ar</sub> - C <sub>Ar</sub>	Vib. Tensión C-O	Vib. Flexión C-N
<u>5a</u>	3089	2879	1495	1238	1174
<u>5b</u>	3097	2863	1452	1264	1099
<u>5c</u>	3008	2891	1476	1248	1162
<u>5d</u>	3010	2864	1468	1254	1078
<u>5e</u>	3015	2901	1493	1247	1080
<u>5f</u>	3007	2873	1487	1228	1064
<u>6a</u>	3079	2887	1482	1225	1168
<u>6b</u>	3074	2821	1597	1196	1032
<u>6c</u>	3014	2875	1510	1215	1036
<u>6d</u>	3006	2886	1502	1236	1092
<u>6e</u>	3005	2865	1428	1232	1064

A modo de ejemplo se muestran en las Figuras 30 y 31 los espectros infrarrojo obtenidos de la 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina 5a y la

1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**, en el que se puede observar la pérdida de la banda de absorción por parte del grupo hidroxilo (O-H) que se encuentran por encima de los  $3100\text{ cm}^{-1}$ . Además, se encuentra la intensificación de las señales de la banda de absorción de los carbonos alifáticos con sus protones (C-H) en  $2986$  y  $2980\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, debido a la adición de más enlaces de este tipo al núcleo benzo[*b*]furánico.

### Figura 30

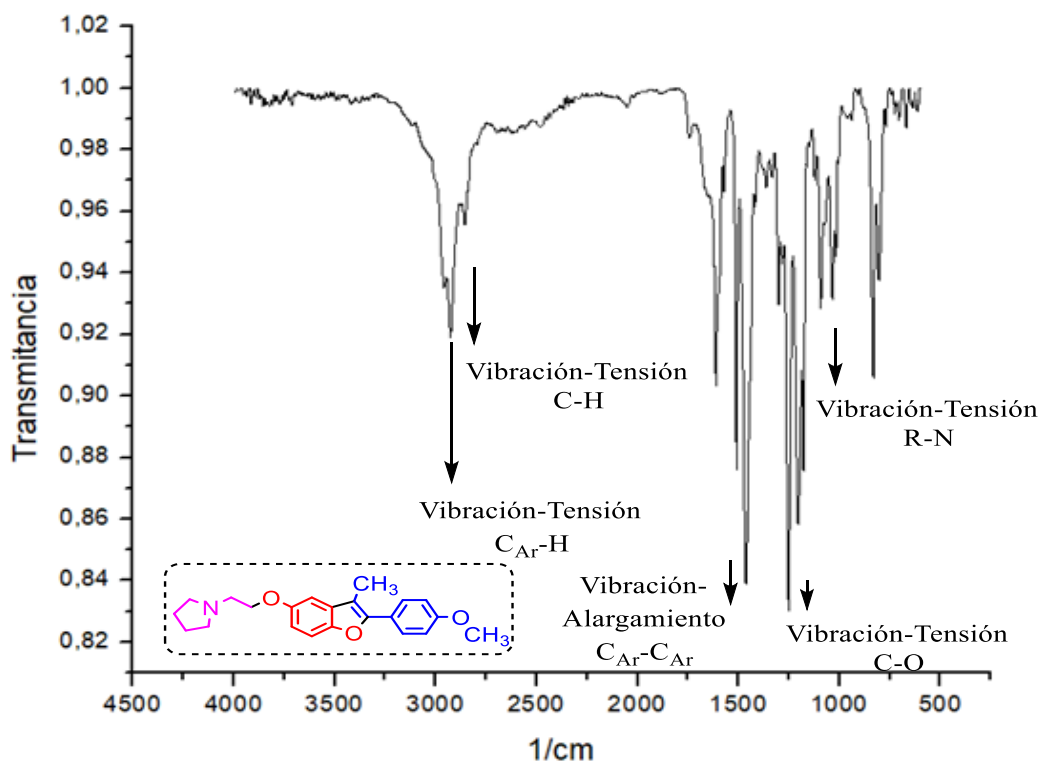
*Espectro infrarrojo del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.*



Las bandas de absorción asociadas a los precursores 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furanos **4a-f** se mantienen, bandas como la vibración de tensión de los éteres (C-O-C) próximas a  $1250\text{ cm}^{-1}$ , las vibraciones de alargamiento entre carbonos aromáticos (C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>) cercana a los  $1500\text{ cm}^{-1}$ . Se resalta la aparición de una banda de absorción a la vibración de tensión de la amina alifática (C-N) en la región de  $1174$  y  $1168\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 31**

Espectro infrarrojo de la 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.



Finalmente, las estructuras de los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e** fueron elucidadas inequívocamente por medio del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y DEPT135) y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY y correlación heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC.

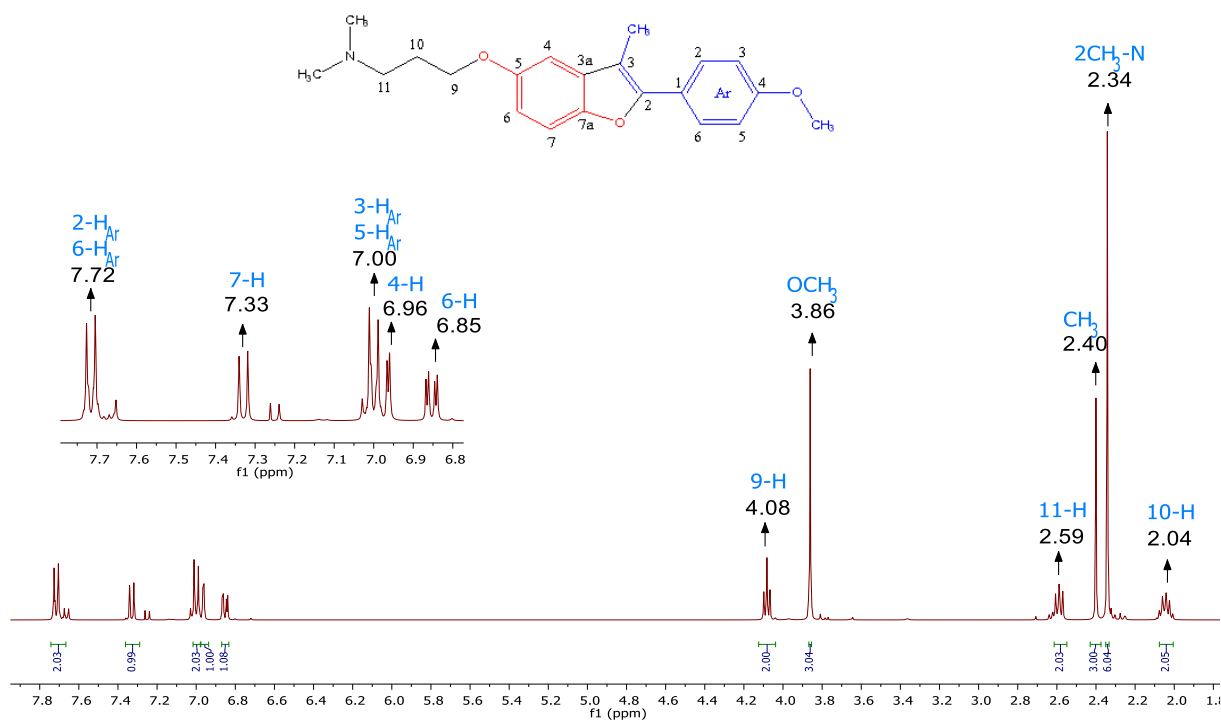
En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 32) del compuesto **5a** se pueden encontrar dos tipos de señales en las regiones de los campos medios-altos (regiones que poseen la mayoría de las señales), junto a la región de los campos bajos, asociadas a los protones aromáticos de la estructura, cuya sumatoria total en las áreas de integración coinciden con los protones presentes en la molécula. En la región de los campos altos se encuentran los protones 10-H como un

multiplete (2.04 ppm), en 2.94 ppm es hallado el singlete que aparece debido a los 6 protones metílicos unidos al átomo de nitrógeno ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), posteriormente a esta señal le sigue otro singlete que se asocia al metilo ( $\text{CH}_3$ ) de la estructura y para finalizar, los dos protones 11-H en 2.58 ppm que se encuentran como un multiplete. En la región de los campos medios se pueden encontrar dos señales, un singlete dado por el grupo metoxilo ( $\text{OCH}_3$ ) proveniente del correspondiente sustituyente estirénico (proveniente del *trans*-anetol) en 3.86 ppm y como última señal en la región, un triplete de los protones 9-H en 4.08 ppm ( $J = 6.4$  Hz).

La asignación de las señales provenientes de los distintos protones aromáticos de la molécula se da en la región de los campos bajos, en la que la señal del protón 6-H es hallado en 6.85 ppm como un doblete de dobletes con unas constantes de acoplamiento  $J = 8.8, 2.6$  Hz. Por otra parte, el doblete del protón 4-H se encuentra en 6.96 ppm ( $J$  de acoplamiento = 2.6 Hz), y por última señal correspondiente al núcleo benzo[*b*]furánico en los campos bajos, se encuentra el doblete perteneciente a la señal del protón 7-H (7.33 ppm) con unas constantes de acoplamiento  $J = 8.8, 0.5$  Hz. Las dos señales restantes del espectro del **5a** pertenecen a los 4 protones equivalentes aromáticos del fenilo disustituido, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , en 7.00 y 7.72 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento  $J = 8.9$  Hz.

**Figura 32**

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.

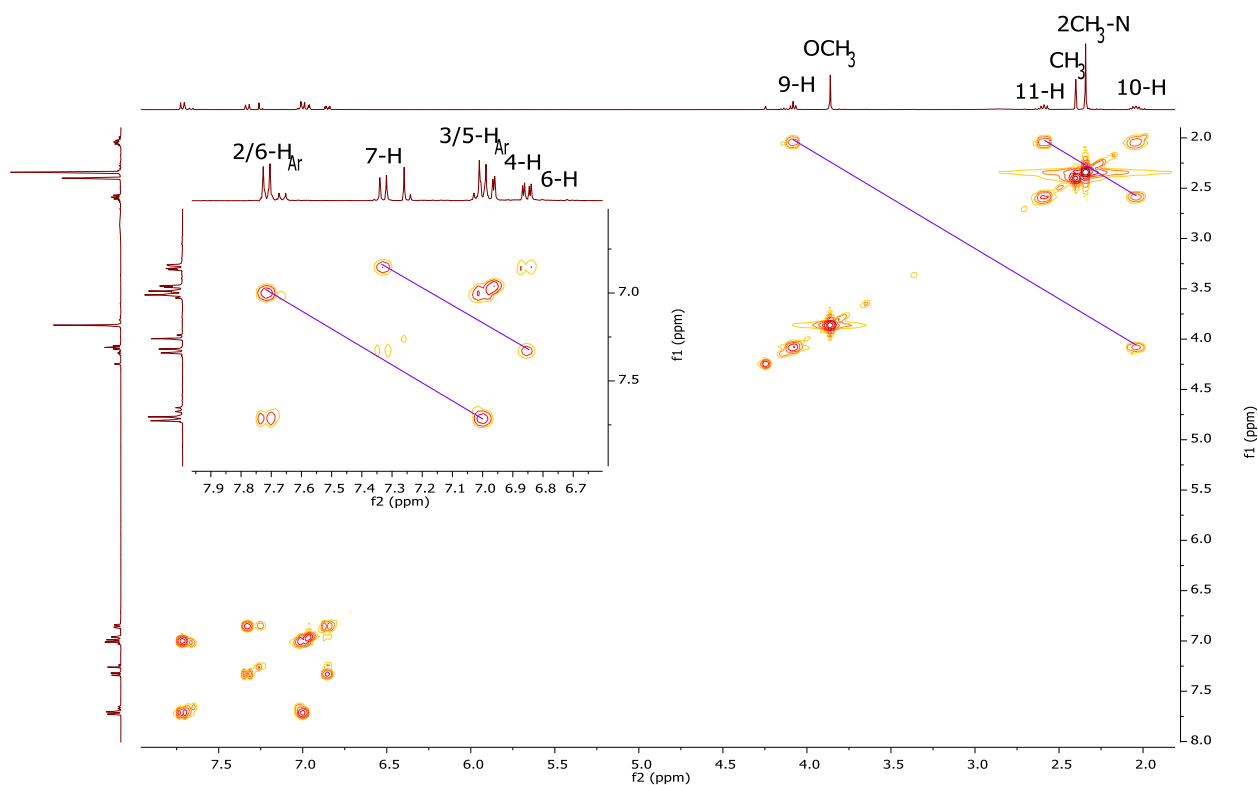


En el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de **5a** (Figura 33), se observan las respectivas correlaciones existentes entre los protones 11-H y 10-H, además de los protones 9-H con 10-H en la región de los campos bajos del espectro, protones que se asocian a la *N,N*-dimetilpropilamina.

En la aplicación del espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY en la región de los campos altos se presencia las correlaciones entre dos protones del anillo heterocíclico 7H y 6H y para finalizar, las correlaciones directas entre los protones equivalentes del anillo aromático proveniente del *trans*-anetol, 2-H<sub>Ar</sub>/6-H<sub>Ar</sub> y 3-H<sub>Ar</sub>/5-H<sub>Ar</sub>.

**Figura 33**

Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.



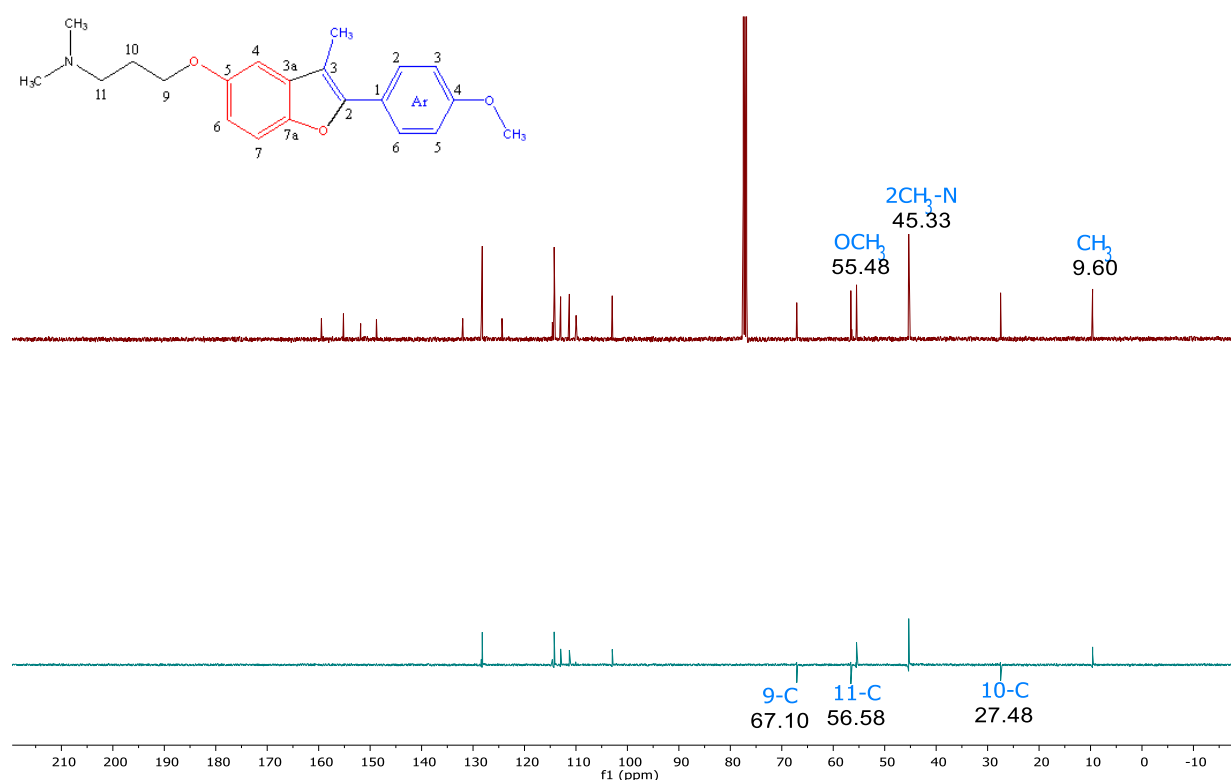
Continuando la elucidación de la estructura se realizó la asignación de los carbonos presentes de **5a**, se llevó a cabo mediante los experimentos de  $^{13}\text{C}$ , DEPT135 junto al experimento de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC para su asignación irrefutable.

La apilación de los espectros de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de **5a** se muestra en la Figura 34, del cual se aprecian las señales de los carbonos tanto alifáticos como aromáticos de la molécula. En el experimento de  $^{13}\text{C}$ , en la región de los campos medios-altos, se encuentran los carbonos metilénicos ( $\text{CH}_2$ ) debido a la inversión de la fase que se evidencia en el experimento de DEPT135, las cuales se les atribuyen a los carbonos 9,10 y 11-C (67.10, 56.58 y 27.48 ppm, respectivamente). Por otra parte, se encuentran las señales que pertenecen a los carbonos

metálicos de la estructura en 55.48, 45.33 y 9.60 ppm que son los carbonos relacionado con el metóxilo, la amina y el otro unido al esqueleto benzo[*b*]furánico de la estructura (OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>N y CH<sub>3</sub>).

**Figura 34**

Espectro de <sup>13</sup>C y DEPT135 del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.

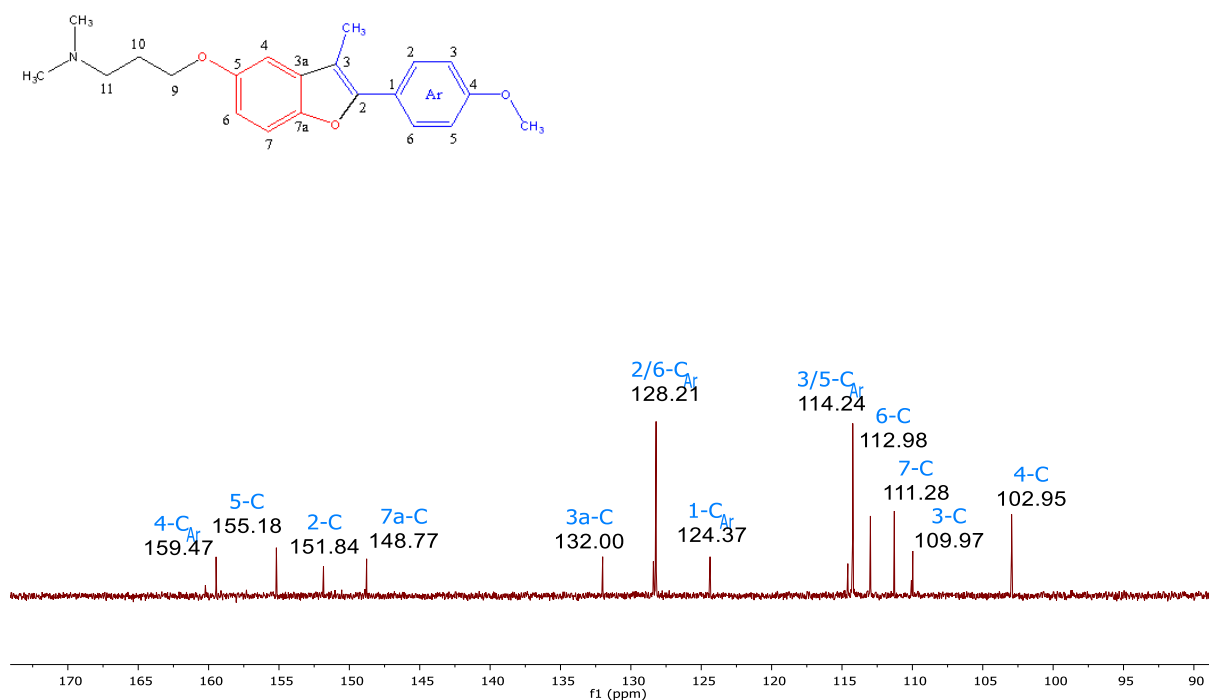


La ampliación del espectro de <sup>13</sup>C en la región de los campos bajos de la **5a** que se muestra en la Figura 35, permite la asignación de las señales restantes de los carbonos de la molécula. En dicha región se encuentran doce señales de carbonos aromáticos provenientes de núcleo benzo[*b*]furánico y el fragmento del *trans*-anetol. Los carbonos del núcleo aromático heterocíclico aparecen en 155.18, 151.84, 148.77, 132.00, 122.98, 111.28, 109.97 y 102.95 ppm corresponden a los carbonos 5, 2, 7a, 3a, 6, 7, 3 y 4-C, respectivamente. Las señales

faltantes pertenecen a los carbonos del fragmento estirénico los cuales son el 4-C<sub>Ar</sub> y 1-C<sub>Ar</sub> en 159.47 ppm y 124.37 ppm, además de las señales de los carbonos aromáticos equivalentes 2-C<sub>Ar</sub>/6-C<sub>Ar</sub> y 3-C<sub>Ar</sub>/5-C<sub>Ar</sub> que se encuentran en 128.21 y 114.24 ppm en el espectro.

### Figura 35

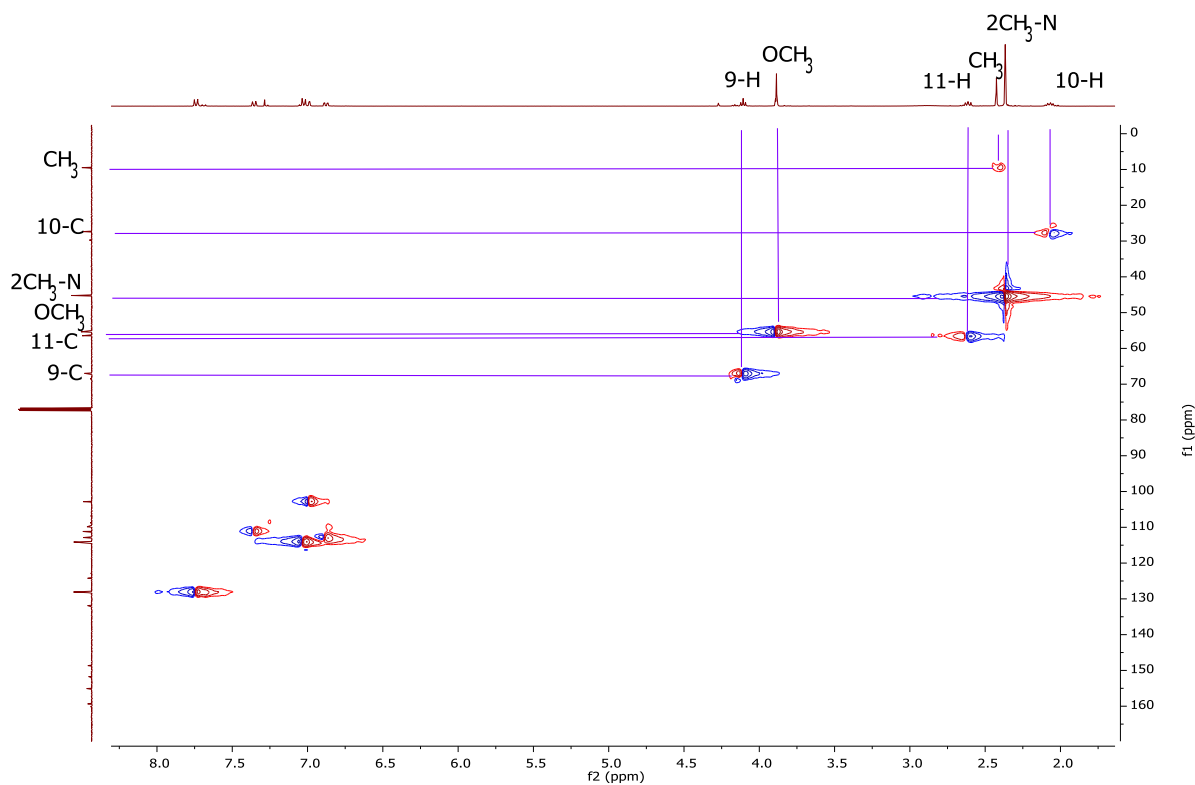
Ampliación del espectro  $^{13}\text{C}$  de 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.



En el experimento bidimensional de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto **5a**, que se observa en la Figura 36 se hace la asignación de las señales proveniente de los protones con sus correspondientes carbonos. En la región de los campos medios-altos se resaltan seis señales que se asocian a los protones alifáticos del fragmento *N,N*-dimetilpropilamina, junto con los singletes dados por los fragmentos metílicos (OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-N y CH<sub>3</sub>) de la estructura molecular con sus correspondientes carbonos asignados en el espectro  $^{13}\text{C}$ .

**Figura 36**

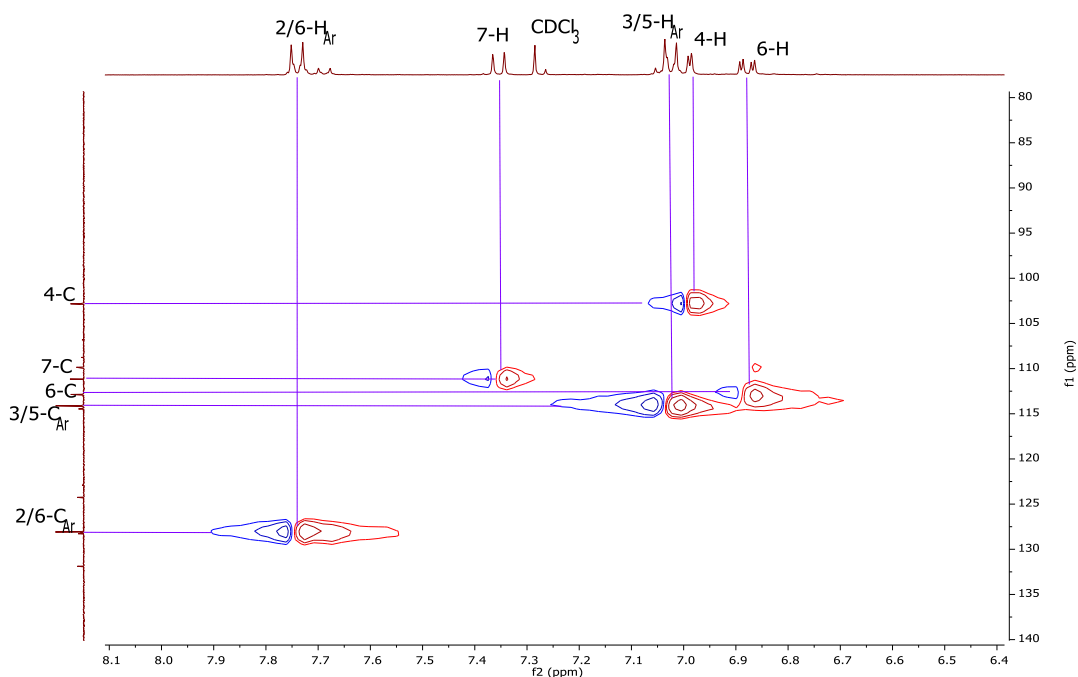
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.



En la ampliación del experimento bidimensional de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC en los campos bajos (Figura 37) del compuesto 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a** se muestran las asignaciones de la parte aromática de la molécula, dentro de la cual hay cinco (5) señales cuyos protones restantes pertenecen tanto al heterociclo aromático como al fragmento estirénico a los que se les correlaciona con sus carbonos.

**Figura 37**

Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5a**.



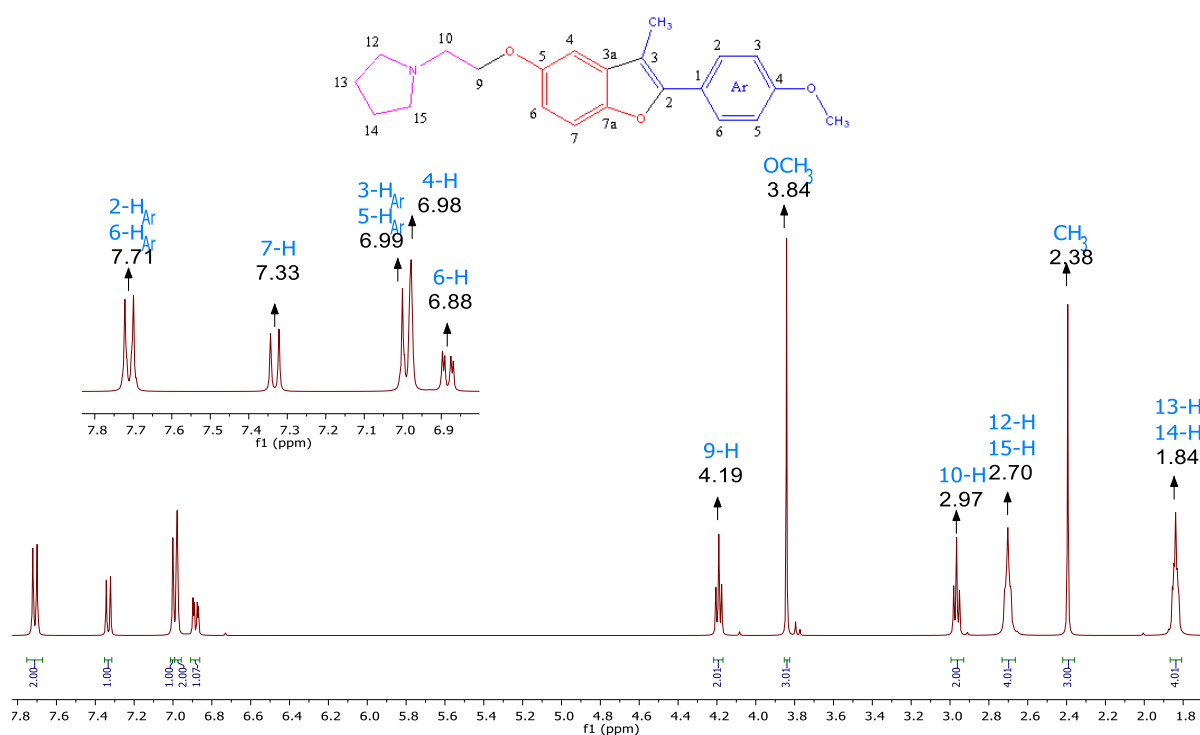
Por otra parte, el compuesto **6a** que se obtuvo haciendo uso del clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina, cuya estructura fue elucidada por el experimento de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 38) se encuentran once señales de las cuales la sumatoria de las áreas de integración corresponden al número de protones de la estructura molecular. Dentro del espectro se encuentran dos señales con multiplicidad de singlete relacionadas con los protones metílicos del fragmento metoxilo y el otro del núcleo aromático heterocíclico ( $\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$ ) en 3.84 y 2.38 ppm. En la región de los campos altos se encuentra la señal de los cuatro protones del anillo de la pirrolidina 13-H y 14-H en 1.84 ppm, igualmente, las señales de los protones 12-H y 15-H en 2.70 ppm ( $J = 6.3, 4.6, 2.6$  Hz) y, por último, se encuentran dos señales con multiplicidad triplete relacionado a los protones 9-H en 4.19 ppm ( $J = 5.9$  Hz) y 10-H con una constante de acoplamiento  $J = 5.9$  Hz (2.97 ppm).

Las regiones comprendidas a los campos más bajos se encuentran las cinco señales restantes de los protones aromáticos del núcleo benzo[*b*]furánico encontrando en 6.88 ppm como un doblete de dobletes el protón 6-H con constantes de acoplamiento  $J=8.8, 2.5$  Hz, la señal del protón 4-H en 6.98 ppm y un doblete del protón 7-H cuya constante de acoplamiento  $J$  es 8.76 Hz (7.33 ppm). Para finalizar el análisis de las señales restantes, son asignados a los protones aromáticos equivalentes del fragmento estirénico proveniente del *trans*-anetol, 3- $H_{Ar}/5-H_{Ar}$  y 2- $H_{Ar}/6-H_{Ar}$  en 6.99 ppm y 7.71 ppm, respectivamente, con unas constantes de acoplamiento  $J= 8.9$  y 2.5 Hz.

**Figura 38**

*Espectro  $^1H$ -RMN de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina*

**6a.**



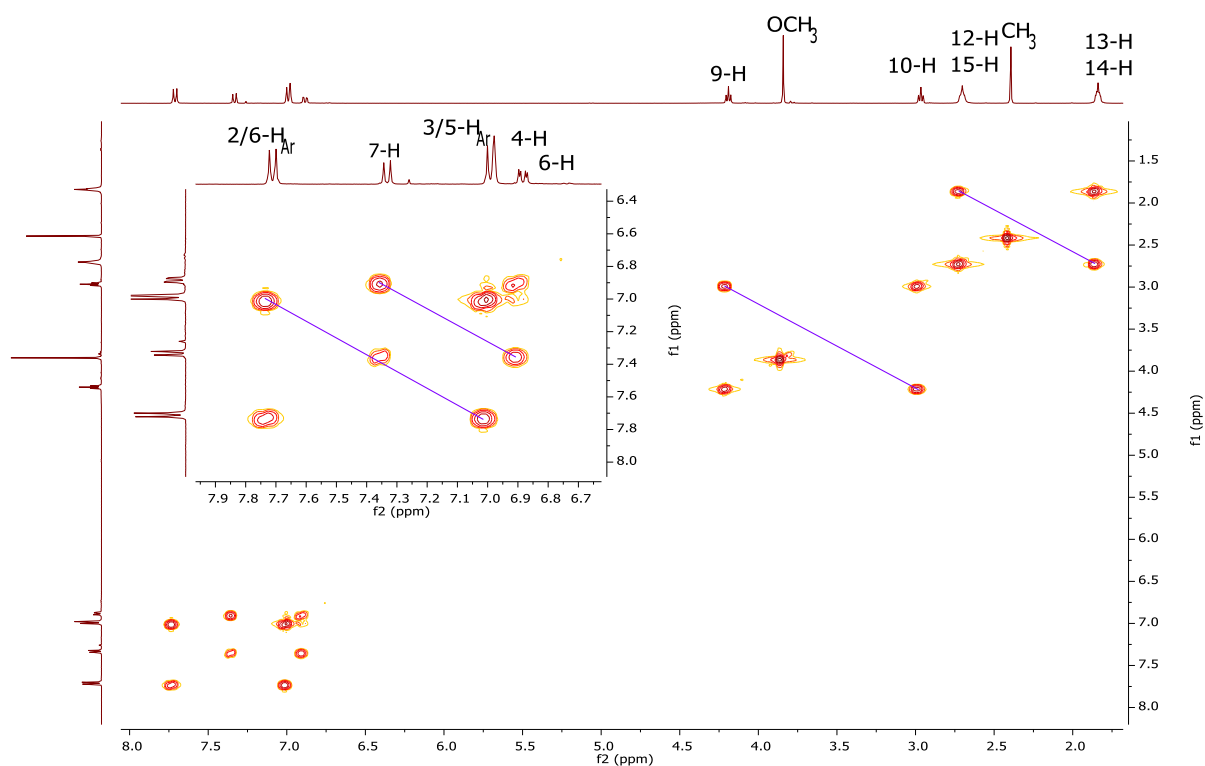
En el espectro bidimensional  $^1H$ - $^1H$  COSY de **6a** (Figura 39) se encuentran las correlaciones directas existentes entre los protones de la pirrolidina 12-H/15-H y 13-H/15-H,

además de los protones 9-H con 10-H en la región de los campos medios-altos del espectro, protones que se asocian al fragmento de la 1-etilpirrolidina.

En la ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY hacia la región de los campos bajos se presencia las correlaciones entre dos protones del anillo heterocíclico 7H y 6H y para finalizar, las correlaciones directas entre los protones equivalentes del anillo aromático procedente del *trans*-anetol, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ .

### Figura 39

Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.



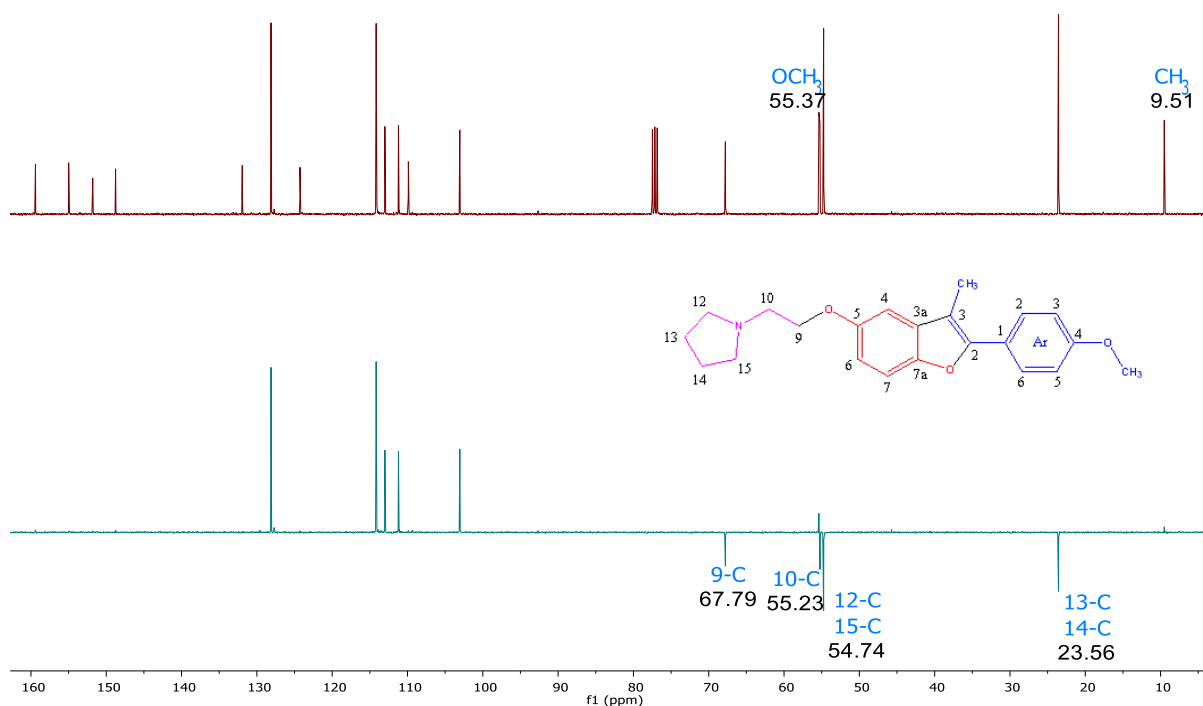
La asignación de los carbonos presentes en la molécula **6a** fue realizada mediante los experimentos de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135, además de un experimento de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ -

$^{13}\text{C}$  HSQC, permitiendo una asignación inequívoca entre las señales espectrales obtenidas de la molécula.

En la Figura 40 se muestra la apilación de dos experimentos,  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de **6a** dentro de la que se observan seis señales de carbonos alifáticos comprendidos entre las regiones de los campos medios-altos. En el experimento DEPT135, la inversión de fase por parte de cuatro señales en comparación con el espectro de  $^{13}\text{C}$  de carbonos metilénicos ( $\text{CH}_2$ ) provenientes del fragmento de la 1-etilpirrolidina en 67.79, 55.23, 54.74 y 23.56 ppm de los carbonos 9-C, 10-C y los carbonos equivalentes 12-C/15-C y 13-C/14-C, respectivamente. Las dos señales restantes son asignadas a los carbonos metílicos del grupo metóxilo y del núcleo benzo[*b*]furánico ( $\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$ ).

#### Figura 40

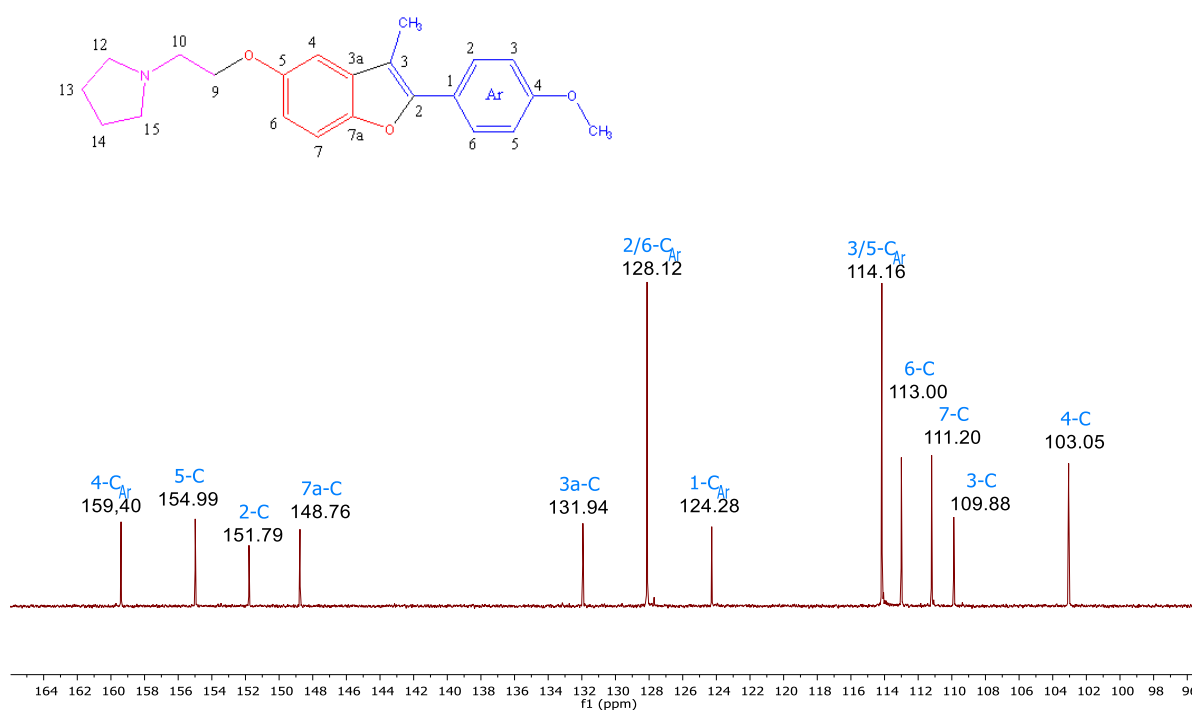
Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.



La ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$  en la región de los campos bajos (Figura 41) permite la completa asignación de las señales de los carbonos en la estructura, carbonos de tipo aromático. Las señales de los carbonos que pertenecen al núcleo benzo[*b*]furánico, 5-C, 2-C, 7a-C, 3a-C, 6-C, 7-C, 3-C y 4-C son halladas en 154.99, 151.79, 148.76, 131.94, 113.00, 111.20, 109.88 y 103.05 ppm. Las cuatro señales de los carbonos provenientes del fragmento del *trans*-anetol son asignadas en 159.40 ppm (4-C<sub>Ar</sub>), 128.12 ppm (2-C<sub>Ar</sub>/6-C<sub>Ar</sub>), 124.28 ppm (1-C<sub>Ar</sub>) y 114.16 ppm (3-C<sub>Ar</sub>/5-C<sub>Ar</sub>).

### Figura 41

Ampliación del espectro  $^{13}\text{C}$  de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.

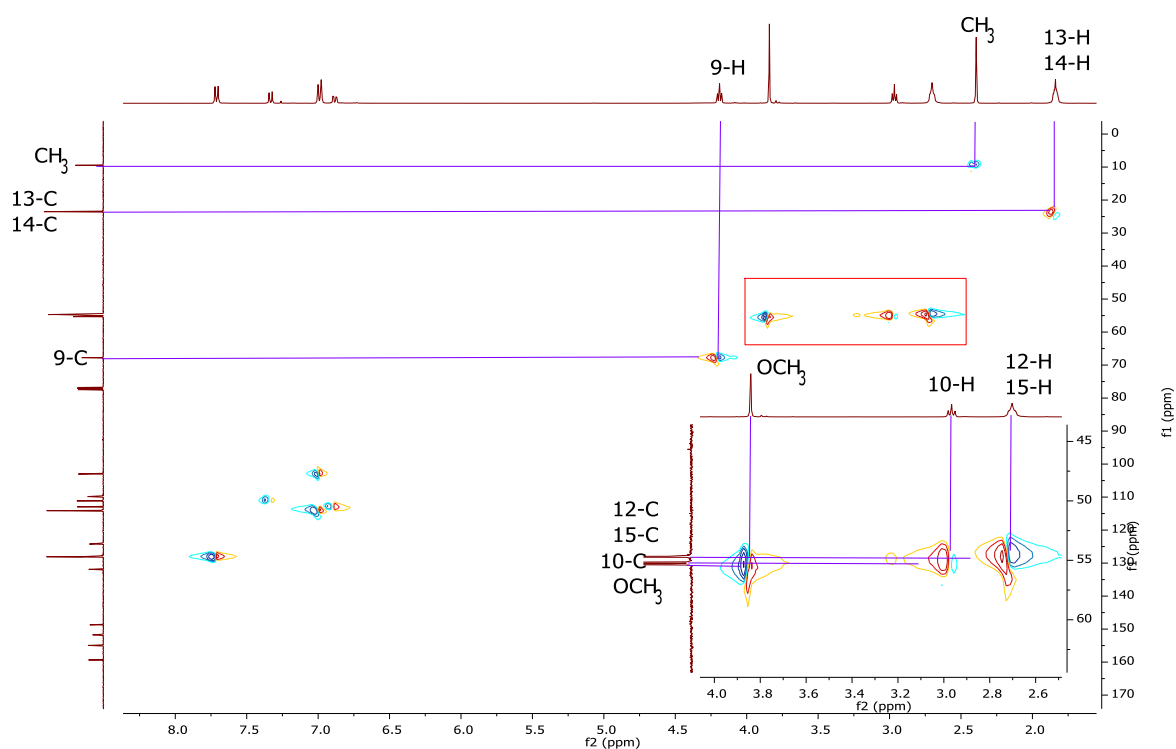


En el experimento bidimensional de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto **6a**, que se observa en la Figura 42, se presenta la correlación entre las señales

procedentes de los protones con sus correspondientes carbonos de forma inequívoca. En la región de los campos medios-altos se observan cuatro señales que se asocian a los protones alifáticos procedentes del fragmento de la 1-etilpirrolidina, junto con los singletes dados por los fragmentos metílicos (OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>) de la estructura molecular con sus correspondientes carbonos asignados en el espectro <sup>13</sup>C.

### Figura 42

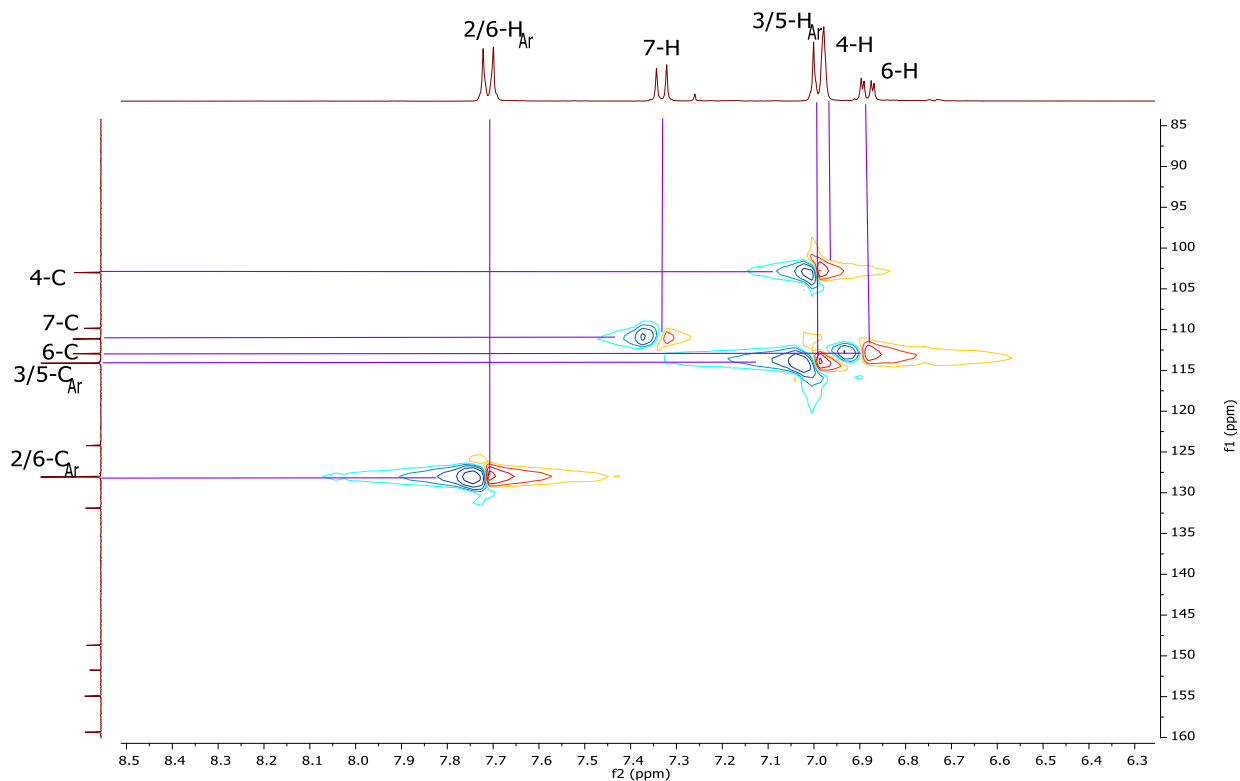
Espectro <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HSQC de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.



Se realiza una ampliación a campos bajos del experimento heteronuclear de HSQC de **6a** (Figura 43) en el que se encuentran las correlaciones directas faltantes de los protones de heterociclo aromático y los protones equivalentes del fragmento del derivado estirénico proveniente del *trans*-anetol, con sus correspondientes carbonos en el experimento de <sup>13</sup>C.

**Figura 43**

Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6a**.



Los experimentos bidimensionales complementarios para la elucidación estructural de **5a** y **6a**, al igual que los distintos análisis espectrales para la gama de compuestos derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e** se encuentran en la parte de **Anexos 3**.

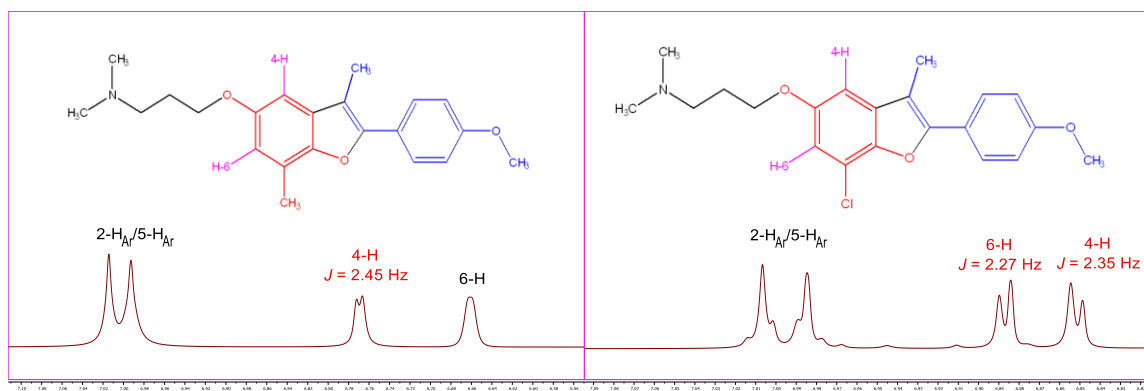
### 9.8. Determinación de la posición de los grupos metilo y cloro en la gama de *O*-aminoalquilbenzo[*b*]furanos sintetizados.

En la determinación de la posición en los sustituyentes (CH<sub>3</sub> y Cl) en la gama de compuestos *O*-funcionalizados a partir de los benzo[*b*]furanos que poseen regioisómeros (**4c** y **4d**) se analizaron los resultados de los experimentos de <sup>1</sup>H-RMN de los derivados **5c** y **5d** junto con la información que provee el espectro bidimensional heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC y el espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY del compuesto **5d**.

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos **5c** y **5d** (Figura 46) permiten una aproximación a la elucidación de los compuestos sintetizados mediante el análisis de las constantes de acoplamiento (*J*) de los protones aromáticos del anillo benzo[*b*]furánico. En ambos espectros, los valores las constantes de acoplamiento obtenidas (*J* ≈ 2 Hz) corresponden a una interacción entre protones que se encuentran en posiciones *meta* del anillo aromático, cuyos valores son equiparables a los valores reportados en la literatura (Libretexts, 2020), para este tipo de protones en ambientes químicos similares. (Figura 47)

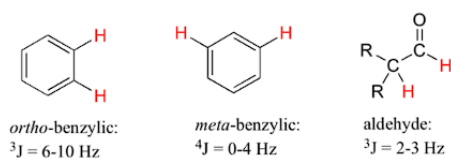
**Figura 44**

Ampliación de espectros <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos **5c** y **5d**.



## Figura 45

Aproximación de valores de algunas constantes de acoplamiento típicas.

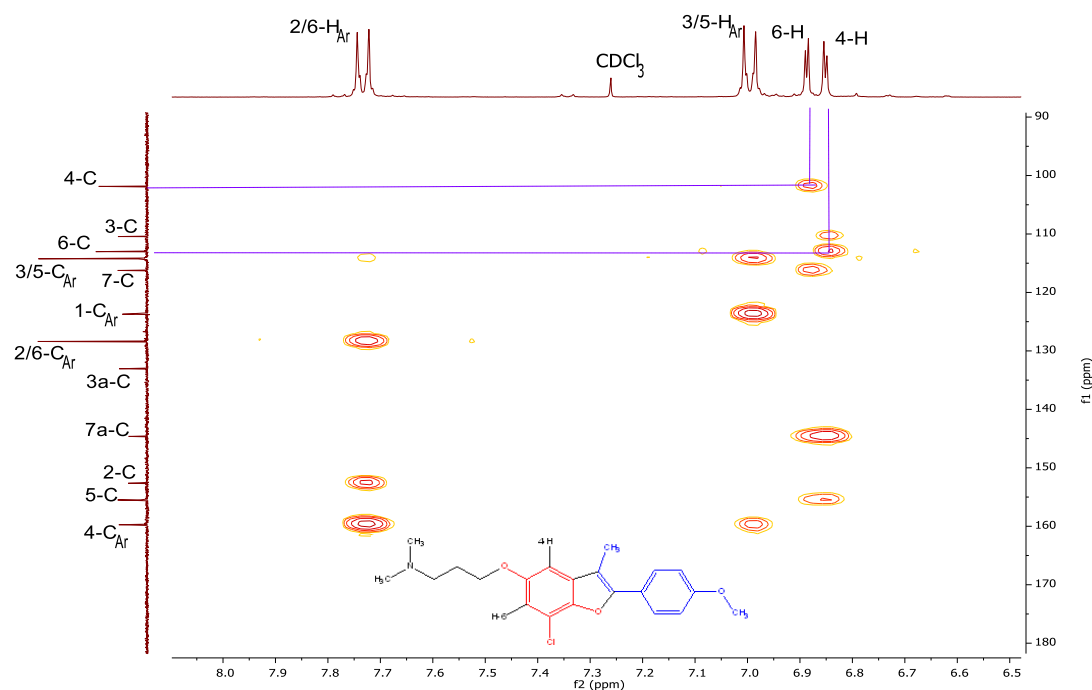


Nota. Tomado de (Libretexts, 2020).

La Figura 48 muestra la ampliación en la región de los campos bajos del espectro  $^1H$ - $^{13}C$ -HMBC del compuesto 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5c**, dentro del cual se observa la interacción entre los carbonos y protones que se encuentran a tres enlaces de distancia entre el carbono 6-C con el protón 4-H, asimismo, la correlación entre el carbono 4-C y el protón 6-H, obteniendo la opción A como la molécula sintetizada, permitiendo de este modo la confirmación en la selectividad del regioisómero que interacciona en la síntesis de los productos finales.

**Figura 46**

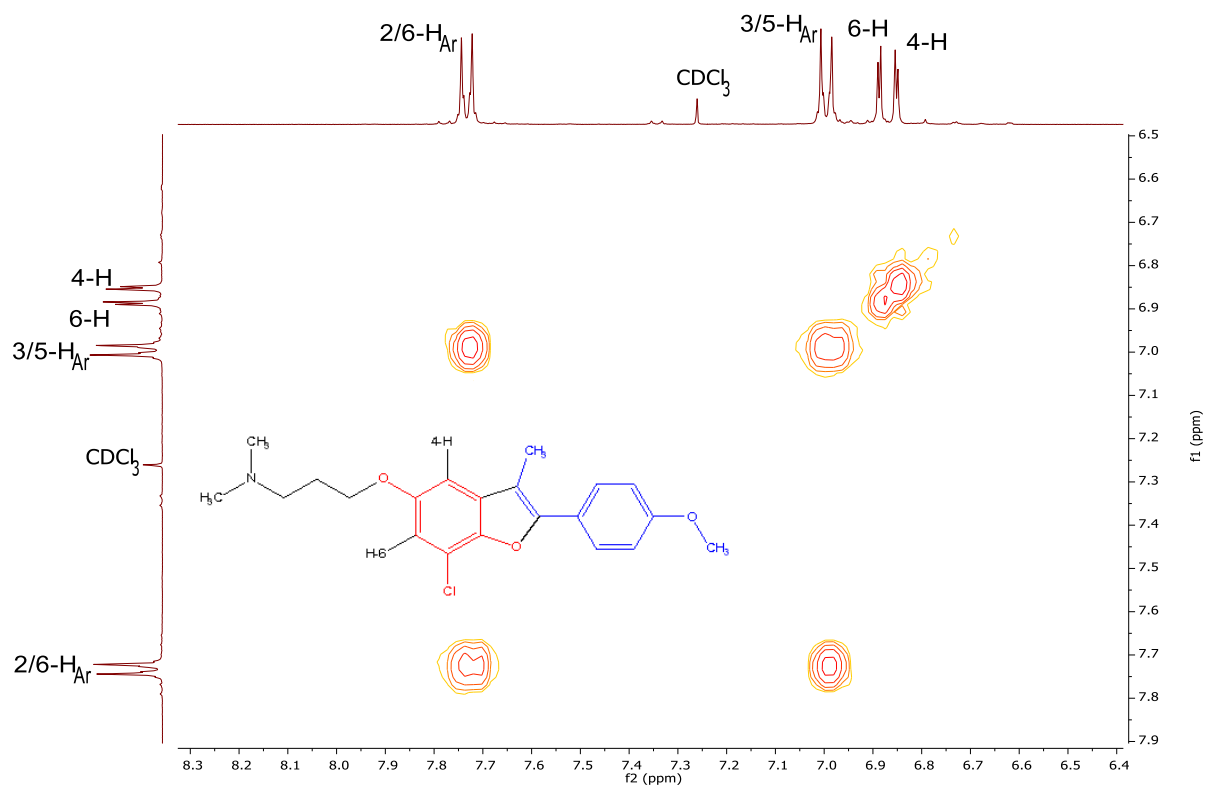
Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC de la 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5d**



La ampliación del espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY en la región de los campos bajos (Figura 49) del compuesto **5c**, proporciona una confirmación más en la posición del sustituyente debido a la falta de señales de correlación entre los protones de núcleo benzo[*b*]furánico, descartando de este modo la posible existencia del regioisómero opcional C (Figura 18).

**Figura 47**

Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de la 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5d**.



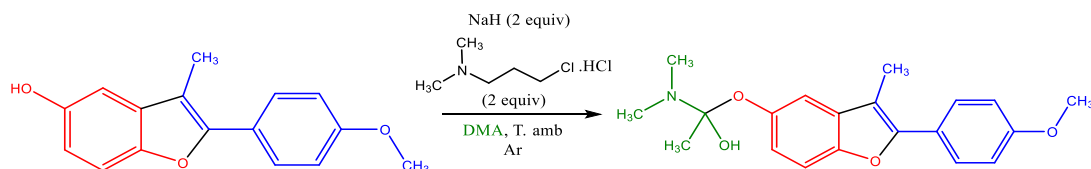
Para finalizar, se debe mencionar que en ambos casos los compuestos sintetizados a partir de benzoquinonas precursoras monosustituidas, el único producto obtenido para los compuestos *O*-funcionalizados ha sido el compuesto que posee el grupo sustituyente en la posición 7 del anillo benzo[*b*]furánico, quedando entendida la baja conversión en los compuestos **5c** y **6c**, junto con el **5d** cuyo regioisómero es el mayoritario para dicha reacción en esta gama de productos finales.

### 9.9. Síntesis del derivado benzo[*b*]furánico obtenido de la interacción entre el DMAc y 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-ol 7a

En la búsqueda de las condiciones óptimas para la *O*-aminoalquilación de los 2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos 4a-f, fueron empleados distintos solventes anhidros y bases que permitieran la obtención de los diferentes productos 5-*O*-aminoalquil-2-aryl-3-metilbenzo[*b*]furanos 5a-f y 6a-e. Dentro de todas las condiciones estudiadas, en una prueba se implementó el Hidruro de sodio (NaH) como base para la extracción del protón del grupo hidroxilo del anillo benzo[*b*]furánico, dicha prueba fue hecha en un solvente polar aprótico anhidro, Dimetilacetamida (DMAc), cuyo correspondiente producto fue posteriormente purificado (Le Bras & Muzart, 2018). Las condiciones de reacción y los componentes que se encontraban en ella, dieron como producto principal y único, al compuesto sintetizado dada la interacción de sustitución entre el benzo[*b*]furanol y la dimetilacetamida con un rendimiento cuantitativo pasada las 3 horas de reacción. (Esquema 26)

#### Esquema 26

Prueba de *O*-funcionalización de los benzo[*b*]furanos 4a-f con NaH en DMA.



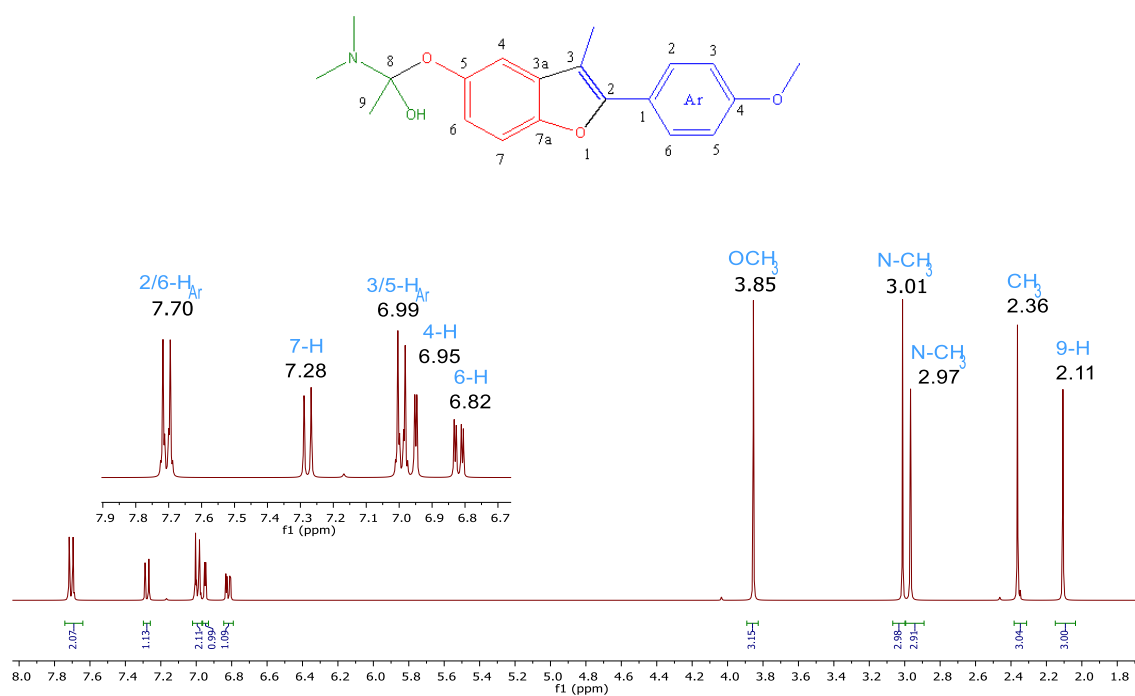
El 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etan-1-ol 7a fue analizado mediante técnicas de Espectroscopía Infraroja (IR), espectros mono y bidimensionales de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), los cuales permitieron dilucidar de forma inequívoca el producto obtenido.

En la Figura 50 se observa el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **Za**; en la región comprendida entre los campos altos y medios se observan las señales de todos los carbonos metílicos, cuya sumatoria total una vez realizada la integración de las señales, se obtiene en número de protones estimados para la estructura propuesta. El espectro muestra el singlete del protón 9-H en 2.11 ppm seguido de la señal correspondiente al protón del metilo ( $\text{CH}_3$ ) en 2.36 ppm. Asimismo, se observan las señales de los dos (2) carbonos metílicos que se encuentran unidos al átomo de nitrógeno ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) en 3.01 y 2.97 ppm, respectivamente. Por último, se asigna el singlete que se obtiene del grupo metoxilo, proveniente del precursor estirénico (*trans*-anetol), a la señal que se encuentra en 3.85 ppm.

La región de los campos bajos comprende todas las señales del núcleo aromático heterocíclico y del precursor *trans*-anetol; en 6.82, 6.95 y 7.28 ppm se encuentran las señales de los protones 6-H, 4-H y 7 -H, respectivamente, acompañadas de señales equivalentes de protones 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ /5- $\text{H}_{\text{Ar}}$  en 6.99 ppm y 7.70 ppm.

**Figura 48**

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de 1-(dimetilamino)-1-((2-(4-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**.



Los experimentos complementarios de Espectroscopía Infraroja (IR) junto con los espectros mono y bidimensionales ( $^{13}\text{C}$ , DEPT135, HMBC, HSQC, COSY) de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para la elucidación estructural del 1-(dimetilamino)-1-((2-(4-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol se encuentran en la parte de **Anexos 3**.

### 9.10. Estudio *in-silico* de los benzo[b]furanos sintetizados para la inhibición de la Topoisomerasa I. Interacciones entre los ligandos **3a-f**, **4a-f**, **5a-f**, **6a-e** y la Topoisomerasa I (*Ik4t* y *Isc7*)

Las topoisomerasas de ADN son enzimas nucleares bastante relacionadas con mecanismos de rotura transitoria y religación para regular la topología de la cadena de ADN, desarrollando papeles significativos en el metabolismo cromosómico, que va desde la

transcripción y replicación a la condensación y segregación cromosómica. Por otra parte, si no se cumple esta actividad las topoisomerasas generan unas roturas persistentes con la enzima unida a los enlaces covalentes 3' o 5' del corte, una estructura no propia del ADN que compromete la supervivencia celular o la integridad con las posteriores implicaciones de tumorigénesis.

Se realizaron los correspondientes análisis de acoplamiento moleculares de 22 ligandos benzo[*b*]furánicos diferentes, del cual se hacen los acoplamiento con dos proteínas obtenidas del Proteín Data Bank (PDB), siendo dos Topoisomerasas I (1k4t y 1sc7).

### ***9.10.1 Software y métodos computacionales***

El acoplamiento molecular fue llevado a cabo usando el software AUTODOCK VINA (AV) disponible en (<https://vina.scripps.edu/>) usando la interfaz gráfica Autodocktools 1.5.6 para detectar el tamaño del Grid de acoplamiento. Discovery Studio Visualizer (DSV), se usó para la determinación de coordenadas atómicas y obtener algunos ligandos en formatos .pdb. MGTools y su extensión Raccoon por medio de su ejecución con Python, fue utilizada para la creación de los correspondientes archivos.pdbqt de los ligandos trabajados. La visualización de las energías de acoplamiento, la evaluación de confórmeros y la validación del acoplamiento molecular (RMSD) se calcularon usando Chimera en su versión 1.16.

La región del sitio activo fue determinada con el ligando cristalizado usando una gridbox cuadrada cuyas medidas son de 30 Å de lado para ambas proteínas. La Tabla 15 resume las coordenadas usadas para los correspondientes cálculos de acoplamiento en las dos proteínas (Figura 51). El acoplamiento molecular fue hecho mediante una determinación de una caja de acoplamiento con espaciado de 0.375 Å, conteniendo 50 corridas independientes y con un máximo de 4000 iteraciones ejecutadas en una población simple de 100 individuos

determinado por un algoritmo por defecto (Becke, 1993; Becke, 1996; Rassolov et al., 2001; Frisch et al., 2009). El sitio activo de cada una de los receptores fue considerado rígido, mientras que los enlaces de los ligandos se consideraron como rotables para dar grados de libertad durante el acoplamiento.

**Tabla 15**

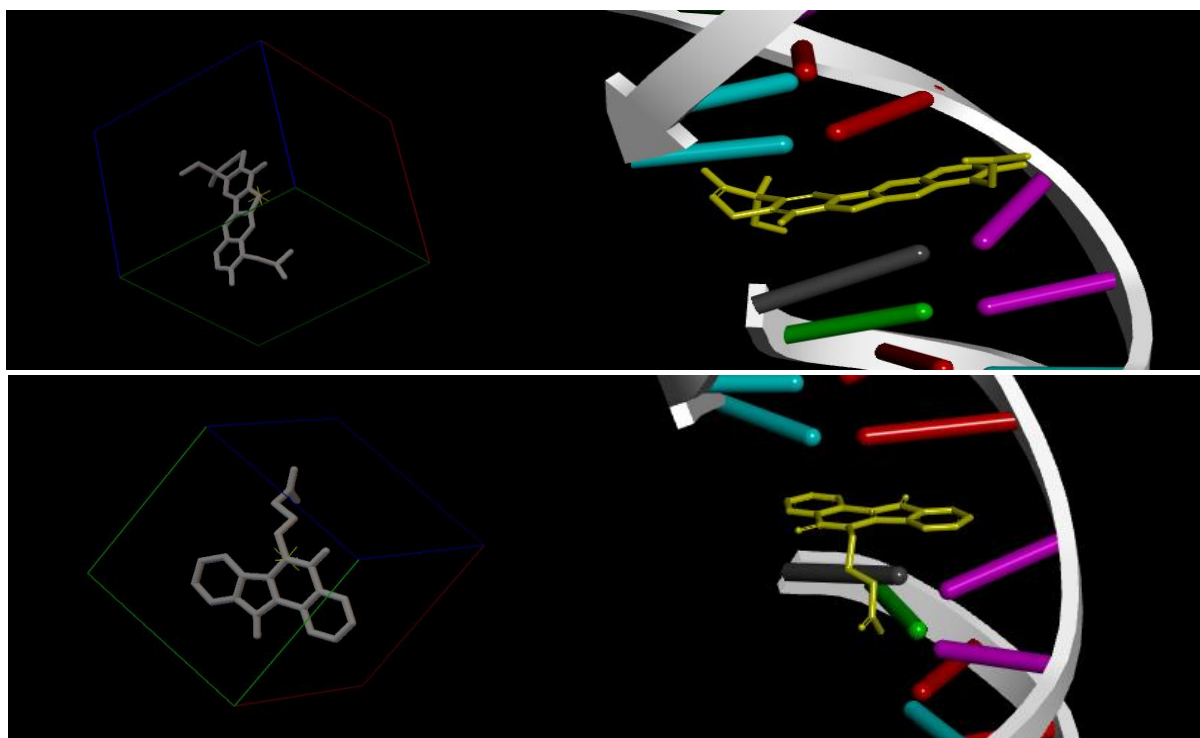
*Coordenadas espaciales para la Gridbox del sitio activo para las proteínas del PDB.*

Coordenadas	1k4t	1sc7
<b>X</b>	22.715	99.388
<b>Y</b>	-2.143	2.368
<b>Z</b>	28.483	12.475

**Figura 49**

*Ajuste de la GridBox a las coordenadas de los ligandos co-cristalizados de las proteínas*

*1k4y y 1sc7.*



### 9.10.2 Selección y ajuste de las proteínas *1k4t* y *1sc7*

Las dos proteínas que se encontraban en la PDB que se encontraban acomplejadas con sus respectivos ligandos, la proteína *1k4t* co-cristalizada con la (4*R*)-10-((dimetilamino)metil)-4-etil-4,9-dihidroxi-1,5,5a,12-tetrahidro-14*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-3,14(4*H*)-diona, Topotecan y la proteína *1sc7* con el ácido 4-(5,11-dioxo-5,11-dihidro-6*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-6-il)butanóico, MJII38, fueron descargadas del Colaboratorio Investigativo para Bioinformática Estructural por sus siglas en inglés (RCSB), siendo este el banco de proteínas (PDB) más amplio del que se dispone actualmente (<http://www.rcsb.org/pdb>). Las estructuras 3D de las Topoisomerasa I de cada una de las proteínas poseían resoluciones de 3.0 Å y 2.10 Å para *1sc7* y *1k4t* respectivamente. De la misma manera la masa molar de cada una de ella fue *1sc7*: 84.24 KDa con un contenido cercano de 611 residuos de aminoácidos. y para *1k4t* 84.97 KDa con un contenido cercano de 609 residuos de aminoácidos.

Antes de iniciar el acoplamiento molecular, cada una de las proteínas fue pretratada eliminando moléculas de agua, glicerol o iones que poseían, ya que son considerados en las interacciones durante la puntuación. Los átomos polares de hidrógeno fueron adicionados para corregir la ionización y los estados tautoméricos de los residuos aminoacídicos. Las cargas fueron ajustadas (Kollman Charges y Gasteiger Charges). Estas proteínas ajustadas fueron guardadas en formato *pdbqt* y se tomaron como archivos listos para el acoplamiento molecular (Mullay, 1986; Huey et al., 2014; Chen et al., 2009; Dolinsky et al., 2004).

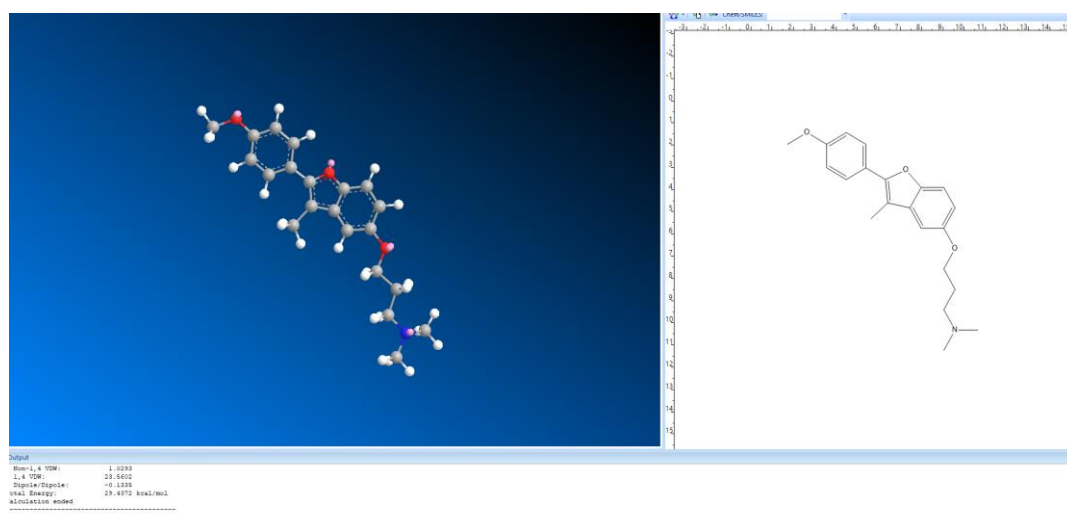
### 9.10.3 Preparación y ajuste de los ligandos 3a-f, 4a-f, 5a-f y 6a-f

Se analizaron un total de 30 ligandos, siendo creados con el programa ChemDraw y guardados como formatos *cmx*. Posteriormente, los ligandos fueron analizados en todos sus

correspondientes parámetros, hibridación, cargas, estereoquímica, etc. Moléculas a los que se les realizó una minimización de energía (MM2) usando extensión de Gaussian, extensión del programa ChemDraw 3D. Todas las estructuras ajustadas fueron guardadas en un formato pdb. Terminado este proceso, los distintos archivos pdb son nuevamente ajustados con Autodock Racoon ejecutado por Python y transformados al formato pdbqt, teniendo de este formato las moléculas completamente ajustadas para el correspondiente acoplamiento molecular (Figura 52) (Dolinsky et al., 2007; Trott & Olson, 2009; Morris et al., 2009).

### Figura 50

Preparación de ligando 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5a** para el acoplamiento molecular con las Topo I *Ik4t* y *sc7*



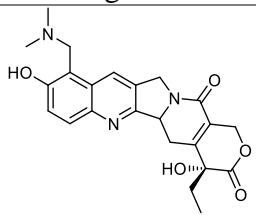
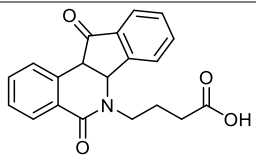
#### 9.10.4 Validación del método de acoplamiento

Como prueba preliminar antes de la realización del acoplamiento molecular de las dos proteínas con los 30 ligandos, fue necesaria la validación de este proceso mediante un proceso llamado “redocking”, ya que este evalúa la exactitud del acoplamiento molecular.

Los resultados obtenidos del método de validación del acoplamiento molecular se muestran en la Tabla 16. Se puede ver en esta, que el RMSD de todos los átomos entre las conformaciones co-cristalizadas y “redockeadas” es menor a 2Å en cada uno de los experimentos de las cuatro proteínas, lo que indica que los parámetros para la simulación del acoplamiento son buenos para reproducir estructuras cristalinas de rayos X.

**Tabla 16**

*Resultados validación de acoplamiento molecular de ligandos co-cristalizados.*

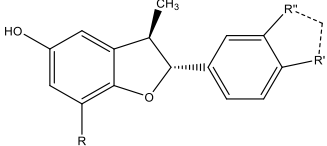
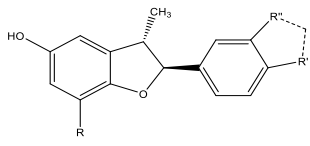
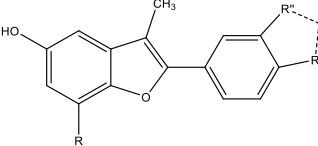
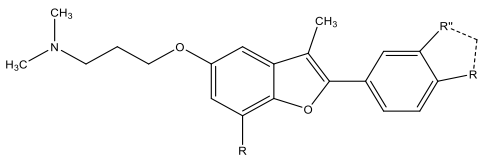
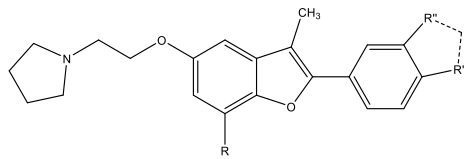
Proteína	Ligando	Receptor	ID Ligando	RMSD (Å)
<b>ADN Topoisomerasa I</b>		1k4t	TTC990	0.767
<b>ADN Topoisomerasa I</b>		1sc7	MJII38	1.345

### 9.10.5 Resultados y discusión de los cálculos computacionales.

Para el análisis de acoplamiento molecular (Docking) se clasificaron las moléculas en determinados grupos, y todas estas estructuras fueron corridas, previo a su correspondiente tratamiento de minimización de energía (Tabla 17). Los ligandos del grupo 1 y 2 son la misma molécula con configuraciones espaciales distintas, por esta razón fue necesario realizar los correspondientes cálculos aparte con estas geometrías descritas.

Tabla 17

Clasificación de los ligandos para los acoplamientos moleculares con las proteínas *1k4t* y *1sc7*.

Grupos		
1	2	3
 <p> <u>3a.1:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3b.1:</u> R=H; R'=OH; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>3c.1:</u> R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3d.1:</u> R=Cl; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3e.1:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>3f.1:</u> R=H; R'=R''=OCH<sub>2</sub>O         </p>	 <p> <u>3a.2:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3b.2:</u> R=H; R'=OH; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>3c.2:</u> R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3d.2:</u> R=Cl; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>3e.2:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>3f.2:</u> R=H; R'=R''=OCH<sub>2</sub>O         </p>	 <p> <u>4a:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>4b:</u> R=H; R'=OH; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>4c:</u> R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>4d:</u> R=Cl; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>4e:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>4f:</u> R=H; R'=R''=OCH<sub>2</sub>O         </p>
4	5	
 <p> <u>5a:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>5b:</u> R=H; R'=OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>5c:</u> R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>5d:</u> R=Cl; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>5e:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>5f:</u> R=H; R'=R''=OCH<sub>2</sub>O         </p>	 <p> <u>6a:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>6b:</u> R=H; R'=OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>6c:</u> R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>6d:</u> R=Cl; R'=CH<sub>3</sub>; R''=H.  <u>6e:</u> R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>.  <u>6f:</u> R=H; R'=R''=OCH<sub>2</sub>O         </p>	

Se resumen los resultados de los 30 ligandos evaluados con las dos proteínas mencionadas, Topo I (*1k4t* y *1sc7*) en la Tabla 18, encontrando resultados prometedores para cada uno de los ligandos **3a-f**, **4a-f**, **5a-f** y **6a-f** dentro de los que se encuentran los resultados de las mejores energías de afinidad (Kcal/mol) debido a la interacción con residuos aminoacídicos y nucleótidos del ambiente, dentro de las que se destacan interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones entre las distintas nubes electrónicas de los componentes, entre otras.

Tabla 18

Resultados de Vina Score de los ligandos con los sitios activos de las proteínas 1k4t y 1sc7.

Grupo	Compuestos	Resultados Vina Score 1k4t (kcal/mol)	Resultados Vina Score 1sc7 (kcal/mol)
REF	TTC990	-12.6	-
REF	MJII38	-	-10.1
1	<u>3a.1</u>	-8.5	-8.4
	<u>3b.1</u>	-9.0	-8.7
	<u>3c.1</u>	-8.9	-8.7
	<u>3d.1</u>	-8.8	-8.4
	<u>3e.1</u>	-8.8	-8.1
	<u>3f.1</u>	-9.7	-9.6
2	<u>3a.2</u>	-8.6	-8.4
	<u>3b.2</u>	-8.3	-8.3
	<u>3c.2</u>	-9.2	-8.3
	<u>3d.2</u>	-9.0	-8.3
	<u>3e.2</u>	-9.1	-8.8
3	<u>3f.2</u>	-8.9	-9.1
	<u>4a</u>	-8.9	-9.0
	<u>4b</u>	-9.2	-9.2
	<u>4c</u>	-8.8	-8.5
	<u>4d</u>	-8.6	-8.9
	<u>4e</u>	-9.2	-9.3
4	<u>4f</u>	-9.9	-10.0
	<u>5a</u>	-8.7	-9.0
	<u>5b</u>	-9.0	-8.5
	<u>5c</u>	-9.1	-9.1
	<u>5d</u>	-9.0	-9.0
	<u>5e</u>	-9.4	-9.4
5	<u>5f</u>	-9.5	-9.7
	<u>6a</u>	-9.6	-9.5
	<u>6b</u>	-10.3	-10.5
	<u>6c</u>	-9.5	-9.0
	<u>6d</u>	-9.9	-9.5
	<u>6e</u>	-9.8	-9.6
	<u>6f</u>	-10.4	-10.4

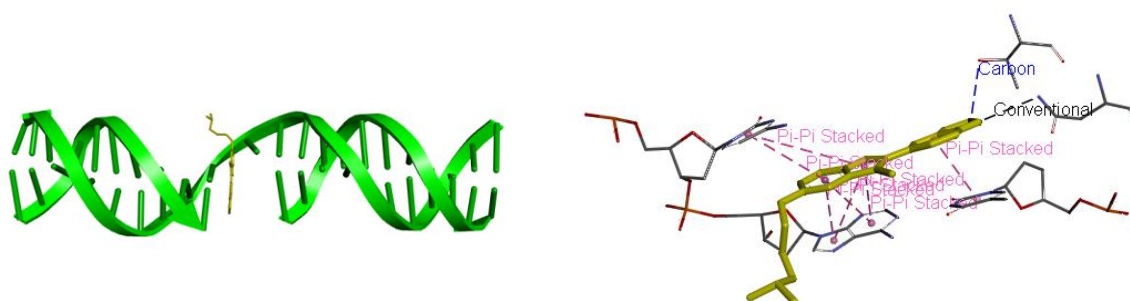
Dentro de la gama de ligandos que se sometieron a este tipo de análisis, sobresalen dos compuestos con la mayor energía de afinidad, los cuales fueron el 4f, 5f, 6b y 6f mediante las distintas interacciones que pueden tener estos en el centro activo de la Topoisomerasa I. Este tipo de ciclos presentan unas energías de afinidad elevadas debido a la geometría plana de estas

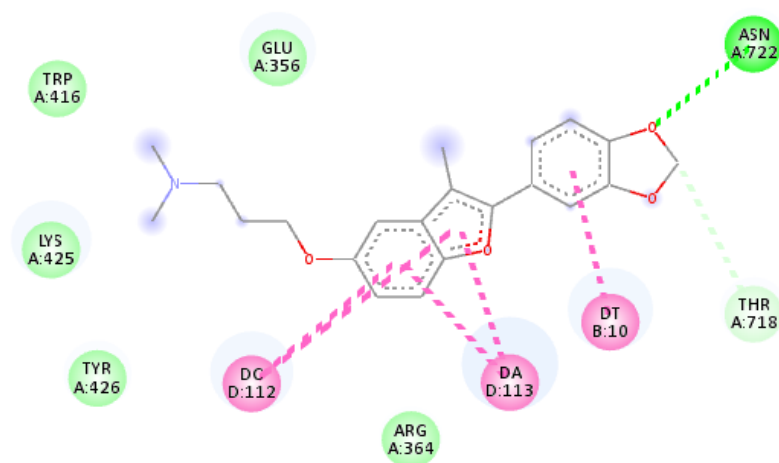
estructuras y el correspondiente derivado aminoalquílico le confieren a este tipo de compuestos una mayor ventaja en el sitio activo enriquecido por una mayor cantidad de interacciones posibles.

A modo de ejemplo, el compuesto DA06ARC1, 3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[*b*]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimethylpropan-1-amina **5f**, en la Figura 53 se muestra como este ligando entra de forma perfecta y eficaz en el centro activo de la Topo I 1k4t, en el cual, los cálculos hechos en dicha zona de la proteína presentan distintas interacciones de tipo pi-pi entre las nubes electrónicas con los ácidos nucleicos tales como la DC-D:112 (Citocina) DA-D:113 (Adenina) y DT-B:10 (Timina) provenientes de la doble hélice de ADN, puentes de hidrógeno con los aminoácidos como la aspariga (ASN-A:722) de los grupos proteicos, interacciones de tipo carbono-hidrógeno con la treonina (THR-A:718), y por último, interacciones de Van der Waals con los correspondientes aminoácidos cercanos de todo el aglomerado proteico, lo que hace que la suma de todo este tipo de interacciones sea una de las de mayor energía de afinidad en comparación a la gama de compuestos analizados.


### Figura 51


*Acoplamiento molecular del compuesto **5f** con la proteína 1k4t.*







### Interactions

 van der Waals

 Conventional Hydrogen Bond

 Carbon Hydrogen Bond

 Pi-Pi Stacked

## 10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se logró la síntesis de distintos *trans*-2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f**, mediante una ruta de sintética “one-pot” simple entre las diferentes 1,4 *p*-benzoquinonas precursoras junto con los distintos derivados estirénicos implementando como catalizador el tricloruro de bismuto a temperatura ambiente en atmósfera inerte, por medio de la gran versatilidad de la reacción de cicloadición formal [3+2].

Se encuentra al tricloruro de bismuto como el catalizador ácido más óptimo para llevar a cabo la reacción de cicloadición formal [3+2] en la obtención de los *trans* 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f**.

Se resolvió la estereoquímica *trans* de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f** usando los resultados de los experimentos de <sup>1</sup>H-RMN, debido a las altas constantes de acoplamiento de los protones vecinales en las posiciones 2 y 3 del anillo dihidrobenczo[*b*]furánico.

El azufre elemental se demostró como una opción mucho más económica y ambientalmente amigable para la reacción de aromatización oxidativa de los *trans* 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles **3a-f**.

Se logró la obtención de los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** por medio de una oxidación hecha con azufre elemental y un medio libre de solvente a altas temperaturas > 200 °C con rendimientos de reacción elevados.

Se obtuvo la *O*-funcionalización de los 2-aril-3-metilbenzo[*b*]furan-5-oles **4a-f** mediante una reacción de síntesis de éteres (síntesis de Williamson) usando la reactividad del grupo hidroxilo que provee el correspondiente núcleo heterocíclico bajo condiciones relativamente suaves y accesibles.

Se sintetizaron los derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e** que fueron planteados, siendo en total 11 nuevos productos para los que se reportan por primera vez sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, cumpliendo con el objetivo principal del proyecto de investigación.

La ruta sintética diseñada y desarrollada en el trabajo de investigación ha demostrado ser una ruta bastante sencilla y útil para el futuro acceso a derivados 5-*O*-aminoalquil-2-aril-3-metilbenzo[*b*]furánicos **5a-f** y **6a-e**.

Los ligandos sometidos a los análisis de acoplamiento molecular, Docking, presentan valores elevados de energía de afinidad frente a este tipo de compuestos inhibidores de la función de la Topoisomera I.

## 11. REFERENCIAS

- Ahmed, M. (1974). Benzofurans: Introduction and Nomenclature. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Vol. 29, pp. 1-2).
- Antolovich, M., Prenzler, P. D., Patsalides, E., McDonald, S., & Robards, K. (2001). Methods for testing antioxidant activity. *The Analyst*, 127(1), 183–198. <https://doi.org/10.1039/b009171p>.
- Aoyagi, Y., Kobunai, T., Utsugi, T., Ohara, T., & Yamada, Y. (1999). *In-vitro* antitumor activity of TAS-103, a novel quinoline derivative that targets topoisomerases I and II. *Japanese Journal of Cancer Research*, 90(5), 578–587. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00786.x>.
- Asadi, P., Khodarahmi, G., Jahanian-Najafabadi, A., Saghaie, L., & Hassanzadeh, F. (2017). Biologically active heterocyclic hybrids based on quinazolinone, benzofuran and imidazolium moieties: Synthesis, characterization, cytotoxic and antibacterial evaluation. *Chemistry & Biodiversity*, 14(4), 1-14. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600411>.
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- Becke, A.D. (1996). Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *Journal of Chemical Physics*, 104, 1040-1046.
- Büchner, E. (1888). Einwirkung von Diazoessigäther auf die aether ungesättigter Säuren. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 21(2), 2637–2647. <https://doi.org/10.1002/cber.18880210283>.
- Carini, M., Aldini, G., Orioli, M., & Facino, R. M. (2002). Antioxidant and photoprotective activity of a lipophilic extract containing neolignans from *Krameria triandra* roots. *Planta Medica*, 68(3), 193–197. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23167>.
- Carruthers W. (1990) Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. Organic Chemistry Series (Vol. 8). Universidad de California. *Elsevier Science*.
- Chen, V. B., Arendall, W. B., Headd, J. J., Keedy, D. A., Immormino, R. M., Kapral, G. J., Murray, L. W., Richardson, J. S., & Richardson, D. C. (2009). *Molprobity*: All-atom structure validation for Macromolecular Crystallography. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 66(1), 12–21. <https://doi.org/10.1107/s09074444909042073>.
- Choi, H.-D., Seo, P.-J., & Son, B.-W. (2002). Total synthesis of a Norneolignan from *ratanhia* radix. *Archives of Pharmacal Research*, 25(6), 786–789. <https://doi.org/10.1007/bf02976992>.
- Choi, M., Jo, H., Park, H.-J., Sateesh Kumar, A., Lee, J., Yun, J., Kim, Y., Han, S.-bae, Jung, J.-K., Cho, J., Lee, K., Kwak, J.-H., & Lee, H. (2015). Design, synthesis, and biological evaluation of benzofuran- and 2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic acid n-(substituted) phenylamide derivatives as anticancer agents and inhibitors of NF-KB.

*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(12), 2545–2549.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.050>.

Collin, G., & Höke, H. (2007). Benzofurans. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5, 325-327. [https://doi.org/10.1002/14356007.103\\_101](https://doi.org/10.1002/14356007.103_101).

Coşkun, D., Tekin, S., Sandal, S., & Coşkun, M. F. (2016). Synthesis, characterization, and anticancer activity of new benzofuran substituted chalcones. *Journal of Chemistry*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/7678486>.

Dhungana, R. K., Kc, S., Basnet, P., & Giri, R. (2018). Transition Metal-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Unactivated Olefins. *The Chemical Record*, 18(9), 1314-1340.

Dolinsky, T. J., Czodrowski, P., Li, H., Nielsen, J. E., Jensen, J. H., Klebe, G., & Baker, N. A. (2007). PDB2PQR: Expanding and upgrading automated preparation of biomolecular structures for molecular simulations. *Nucleic Acids Research*, 35(Web Server). <https://doi.org/10.1093/nar/gkm276>.

Dolinsky, T. J., Nielsen, J. E., McCammon, J. A., & Baker, N. A. (2004). PDB2PQR: An automated pipeline for the setup of Poisson-Boltzmann electrostatics calculations. *Nucleic Acids Research*, 32(Web Server). <https://doi.org/10.1093/nar/gkh381>.

Engler, T. A., Combrink, K. D., & Ray, J. E. (1988). Stereoselective 3 + 2 and stereospecific 2 + 2 cycloaddition reactions of alkenes and quinones. *Journal of the American Chemical Society*, 110(23), 7931–7933. <https://doi.org/10.1021/ja00231a084>.

Firestone, R. A. (1968). Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(6), 2285–2290. <https://doi.org/10.1021/jo01270a023>.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R. & Fox, D. J. (2009). 09, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT.

Fukui, K. (1981). The path of chemical reactions - the IRC approach. *Accounts of Chemical Research*, 14(12), 363–368. <https://doi.org/10.1021/ar00072a001>.

Fukui, K. (1982). Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218(4574), 747–754. <https://doi.org/10.1126/science.218.4574.747>.

Gerber, D. E. (2008). Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *American family physician*, 77(3), 311-319.

Gómez C. G. (2015). Nuevos aspectos de la química de sistemas heterocíclicos funcionalizados [Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid]. Repositorio Institucional de la UCM. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/34147/>.

He, S., Jain, P., Lin, B., Ferrer, M., Hu, Z., Southall, N., Hu, X., Zheng, W., Neuenswander, B., Cho, C.-H., Chen, Y., Worlikar, S. A., Aubé, J., Larock, R. C., Schoenen, F. J., Marugan, J. J., Liang, T. J., & Frankowski, K. J. (2015). High-throughput screening, discovery, and optimization to develop a benzofuran class of hepatitis C virus inhibitors.

ACS *Combinatorial Science*, 17(10), 641–652.  
<https://doi.org/10.1021/acscombsci.5b00101>.

Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2012). Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory*, 10550(92037), 1000.

Huisgen, R. (1963). 1,3-dipolar cycloadditions. past and future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.  
Huisgen, R., Mloston, G., & Langhals, E. (1986). The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: Interception of intermediate. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(21), 4085–4087. <https://doi.org/10.1021/jo00371a039>.

Huisgen, R., Mloston, G., & Langhals, E. (1986). The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: non-stereospecificity. *Journal of the American Chemical Society*, 108(20), 6401–6402. <https://doi.org/10.1021/ja00280a053>.

Instituto Nacional de Cancerología & Colombia. Ministerio de la Protección Social. (2006). Modelo para el control del Cáncer en Colombia. 17 p. Consultado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/Modelo-para-el-control-cancer-colombia.pdf>.

Kadieva, M. G., & Oganessian, E. T. (1997). Methods for the synthesis of benzofuran derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 33(11), 1245-1258.

Kazakova, R. R., & Masson, P. (2022). Quantitative measurements of pharmacological and toxicological activity of molecules. *Chemistry*, 4(4), 1466–1474. <https://doi.org/10.3390/chemistry4040097>.

Kogure, T., Kinghorn, A. D., Yan, I., Bolon, B., Lucas, D. M., Grever, M. R., & Patel, T. (2013). Therapeutic potential of the translation inhibitor Silvestrol in hepatocellular cancer. *PLOS ONE*, 8(9) 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076136>.

Kris-Etherton, P. M., Lefevre, M., Beecher, G. R., Gross, M. D., Keen, C. L., & Etherton, T. D. (2004). Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: The antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. *Annual Review of Nutrition*, 24(1), 511–538. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.23.011702.073237>.

Kumar, K., & Waldmann, H. (2009). Synthesis of natural product inspired compound collections. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(18), 3224–3242. <https://doi.org/10.1002/anie.200803437>.

L. Pauling in *The Nature of the Chemical Bond. An Introduction to Modern Structural Chemistry*, Cornell University Press, New York, 1960.

Lautens, M., Klute, W., & Tam, W. (1996). Transition metal-mediated cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 96(1), 49–92. <https://doi.org/10.1021/cr950016l>.

Le Bras, J., & Muzart, J. (2018). Recent uses of *N,N*-dimethylformamide and *N,N*-dimethylacetamide as reagents. *Molecules*, 23(8), 1939. <https://doi.org/10.3390/molecules23081939>.

Libretexts. (2020, July 14). 14.12: Coupling constants identify coupled protons. *Chemistry LibreTexts*. Consultado 26 de Febrero, 2023, de: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Map%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_\(Bruice\)/14%3A\\_NMR\\_Spectroscopy/14.12%3A\\_Coupling\\_Constants\\_Identify\\_Coupled\\_Protons](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Map%3A_Organic_Chemistry_(Bruice)/14%3A_NMR_Spectroscopy/14.12%3A_Coupling_Constants_Identify_Coupled_Protons).

Liu, Y., Wang, M., Yuan, H., & Liu, Q. (2010). Copper (II) Bromide/Boron Trifluoride Etherate-Cocatalyzed Cyclization of Ketene Dithioacetals and *p*-Quinones: A Mild and General Approach to Polyfunctionalized Benzofurans. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352(5), 884-892.

López, F., Marco Contelles, J., Stark, H., Hagenow, S., & Ramsay, R. R. (2020). Nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina 3, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen. (Patente de España. No. 2701954). Centro de enseñanza universitaria; Villanueva de la Cañada (Madrid) ES y Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas, M.P. Oficina Española de Patentes y Marcas. <http://hdl.handle.net/10261/242816>.

López, L. N. (2004). La regulación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. *Revista de investigación clínica*, 56(1), 83-92. Recuperado en 26 de abril de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003483762004000100012&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003483762004000100012&lng=es&tlng=es).

Mandal, D. K. (2018). Pericyclic reactions: Introduction, classification and the Woodward–Hoffmann rules. *Pericyclic Chemistry*, 63–106. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814958-4.00003-9>.

Miao, Y.-hang, Hu, Y.-heng, Yang, J., Liu, T., Sun, J., & Wang, X.-ing. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Advances*, 9(47), 27510–27540. <https://doi.org/10.1039/c9ra04917g>.

Mohan, R. (2010). Green bismuth. *Nature Chemistry*, 2(4), 336–336. <https://doi.org/10.1038/nchem.609>.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AUTODOCK4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.2125>.

Mullay, J. (1986). A simple method for calculating atomic charge in molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 108(8), 1770–1775. <https://doi.org/10.1021/ja00268a010>.

Muñoz, S. (2006). Los lignanos y neolignanos en la naturaleza: Su importancia como moléculas bioactivas. (1ª ed.). Síntesis de neolignanos dihidrobenzo[*b*]furánicos (pp 9-10). Editorial Universidad de Almería.

NCI. (2021, September 11). *What is cancer?* National Cancer Institute. Consultado 9 febrero, 2023, de: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.

Nevagi, R. J.; Dighe, S. N. (2015). Biological and medicinal significance of benzofuran. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 561–581. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.085>.

Ohara, H., Kiyokane, H., & Itoh, T. (2002). Cycloaddition of styrene derivatives with quinone catalyzed by ferric ion; remarkable acceleration in an ionic liquid solvent system. *Tetrahedron Letters*, 43(16), 3041–3044. doi:10.1016/s0040-4039(02)00405-7.

Pérez, M. N. (2017). *Ligandos multidiana, una estrategia alternativa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*. [Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid]. Repositorio Institucional de la UCM <https://eprints.ucm.es/id/eprint/43933/>.

Pieters, L., Van Dyck, S., Gao, M., Bai, R., Hamel, E., Vlietinck, A., & Lemièrre, G. (1999). Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(26), 5475–5481. <https://doi.org/10.1021/jm990251m>.

Pilkington, L. (2018). Lignans: A chemometric analysis. *Molecules*, 23(7), 1666. <https://doi.org/10.3390/molecules23071666>.

Proksch, P., & Rodriguez, E. (1983). Chromenes and benzofurans of the Asteraceae, their chemistry and biological significance. *Phytochemistry*, 22(11), 2335–2348. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(83\)80118-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(83)80118-6).

R. Huisgen, Proc. Chem. Soc. 1961, 357.

R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *The Chemistry of Alkenes* (Ed. S. Patai), Interscience, London, UK, 1964, p. 739.

Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A. (2001). 6-31G\* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976–984. <https://doi.org/10.1002/jcc.1058>.

Ríos, M., & Domingo, L. R. (2018). Unravelling the mysteries of the [3+2] cycloaddition reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(2-3), 267–282. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800916>.

Romero, A. (2010). Construcción efectiva de nuevas moléculas quinolínicas y benzofuránicas vías reacciones de cicloadición (4+2) y (3+2) a partir de materias primas renovables [Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander]. Recursos electrónicos UIS [http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa\\_detalle\\_matbib.jsp?parametros=154368%20|23|25](http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa_detalle_matbib.jsp?parametros=154368%20|23|25).

Sáez, E., Pérez-Artacho, B., Martínez-Soler, G. I., Gallardo Lara, V., & Arias Mediano, J. L. (2010). Teragnosis: un nuevo concepto en el tratamiento del cáncer. *As Pharm.*, *51*(3), 177-181.

Sánchez, C. (2015). Aplicación de nuevas metodologías en síntesis de trisporoides y neolignanós [Tesis doctoral, Universidad de Almería]. Biblioteca de la Universidad de Almería

<https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFichaConsulta.do?idFicha=347540>.

Silvestre, F. J., & Puente Sandoval, A. (2008). Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Avances en Odontología*, *24*(1), 111-121.

Smith, L. I. (1938). Aliphatic diazo compounds, nitrones, and structurally analogous compounds. systems capable of undergoing 1,3-additions. *Chemical Reviews*, *23*(2), 193-285. <https://doi.org/10.1021/cr60075a001>.

Solidoro, A. (2006). El cáncer en el siglo XXI. *Acta Médica Peruana*, *23*(2), 112-118.

Sustmann, R. (1974). Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Physical Organic Chemistry*-2, 569-593. <https://doi.org/10.1016/b978-0-408-70681-0.50009-9>.

Sustmann, R., & Trill, H. (1972). Substituent effects in 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide. *Angewandte Chemie International Edition in English*, *11*(9), 838-840. <https://doi.org/10.1002/anie.197208382>.

Trott, O., & Olson, A. J. (2009). Autodock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, *31*(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

Xia, L., & Lee, Y. R. (2013). A novel and efficient synthesis of diverse dihydronaphtho[1,2-b]furans using the ceric ammonium nitrate-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of 1,4-naphthoquinones to olefins and its application to furomollugin. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *11*(36), 6097. doi:10.1039/c3ob40977e.

Xia, L., & Lee, Y. R. (2014). Regioselective synthesis of novel and diverse naphtho[1,2-b]furan-3-carboxamides and benzofuran-3-carboxamides by cascade formal [3 + 2] cycloaddition. *RSC Adv.*, *4*(69), 36905-36916. doi:10.1039/c4ra07862d.

Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kondaji, G. (2003) InCl<sub>3</sub>-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of *trans*-dihydrobenzofurans and substituted cyclobutane derivatives. *Synthesis*, 2003 (7), 1100-1104.

Zeng, W., Wu, W., Jiang, H., Huang, L., Sun, Y., Chen, Z., & Li, X. (2013). Facile synthesis of benzofurans via copper-catalyzed aerobic oxidative cyclization of phenols and alkynes. *Chemical Communications*, *49*(59), 6611-6613. <https://doi.org/10.1039/c3cc42326c>.

Zhang, L., Li, Z., & Fan, R. (2013). Metal-Controlled Cycloaddition of 2-Alkynyl-1,4-benzoquinones and Styrenyl Systems: Lewis Acid versus  $\pi$  Acid. *Organic Letters*, *15*(10), 2482-2485. doi:10.1021/ol400956h.

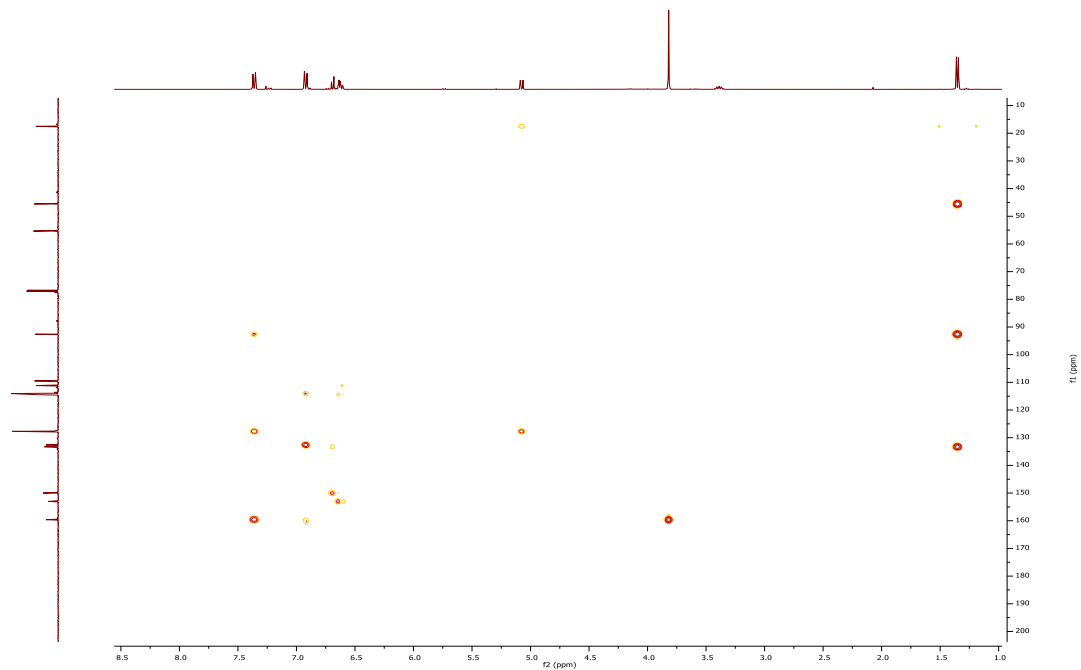
Zhou, G., & Corey, E. J. (2005). Short, enantioselective total synthesis of aflatoxin B2 using an asymmetric [3+2]-cycloaddition step. *Journal of the American Chemical Society*, 127(34), 11958–11959.

Zioudrou, C., & Fruton, J. S. (1957). Reactions of Phenylpropene Derivatives with Nitrous Acid. *Journal of the American Chemical Society*, 79(22), 5951–5953. doi:10.1021/ja01579a028.

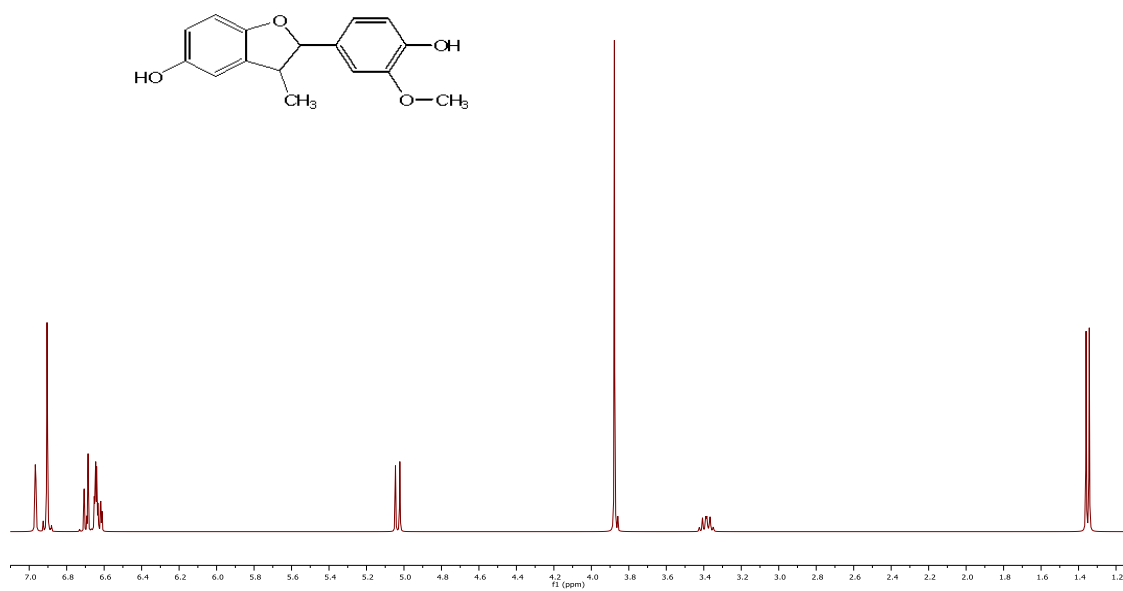
**12. ANEXOS**  
**(ESPECTROS IR, CG-EM, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$  HSQC y  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$  HMBC)**

**Anexo 1. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC DE 2-ARIL-3-METIL-2,3-DIHIDROBENZOFURAN-5-OLES 3a-f.**

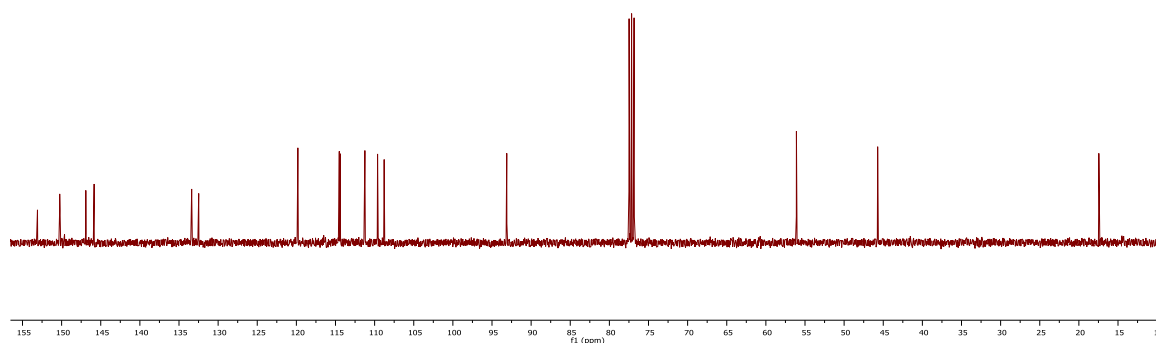
**1.1. Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol 3a.**



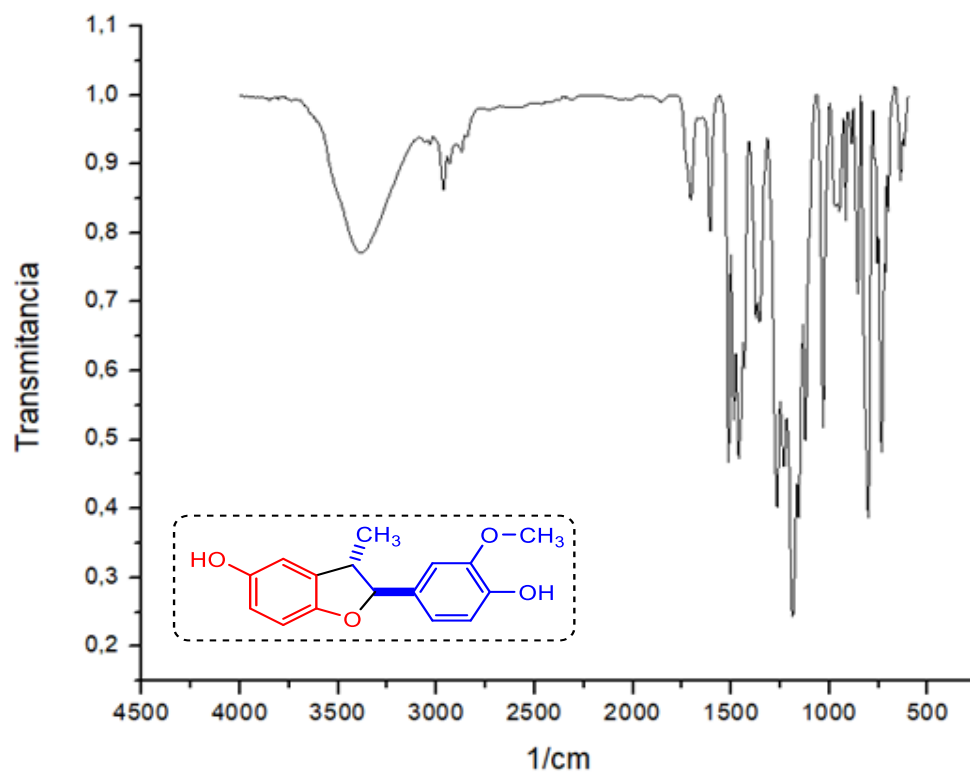
**1.2. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del *trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol 3b**



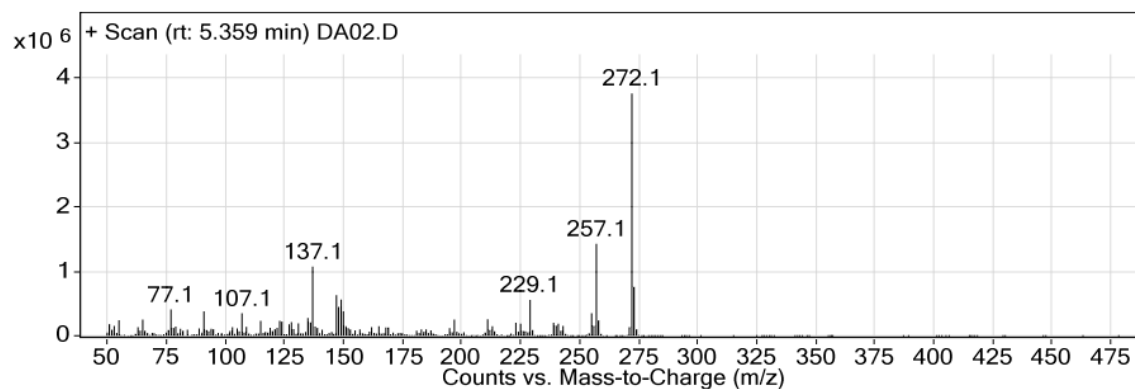
1.3. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del *trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3b**



1.4. Espectro de infrarrojo del *trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3b**



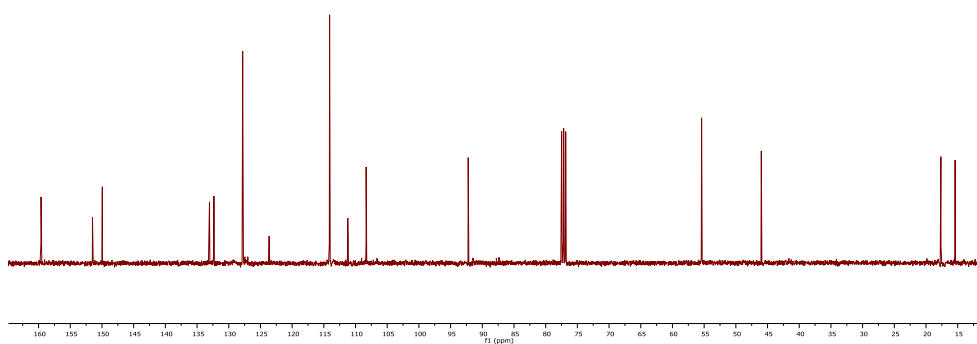
1.5. Espectro de masas del *trans*-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3b**



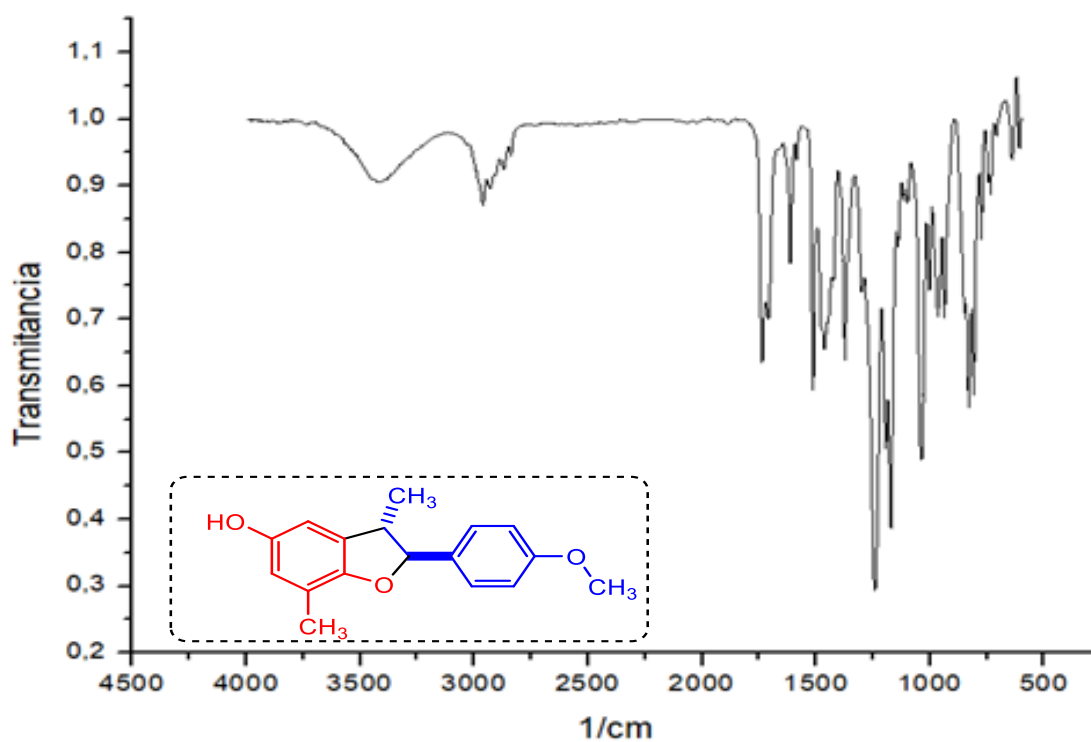
1.6. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del *trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3c**.



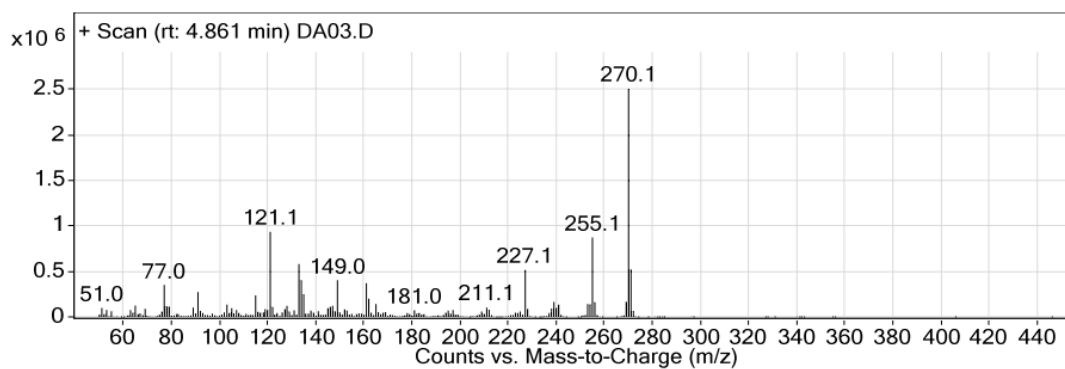
1.7. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del *trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3c**.



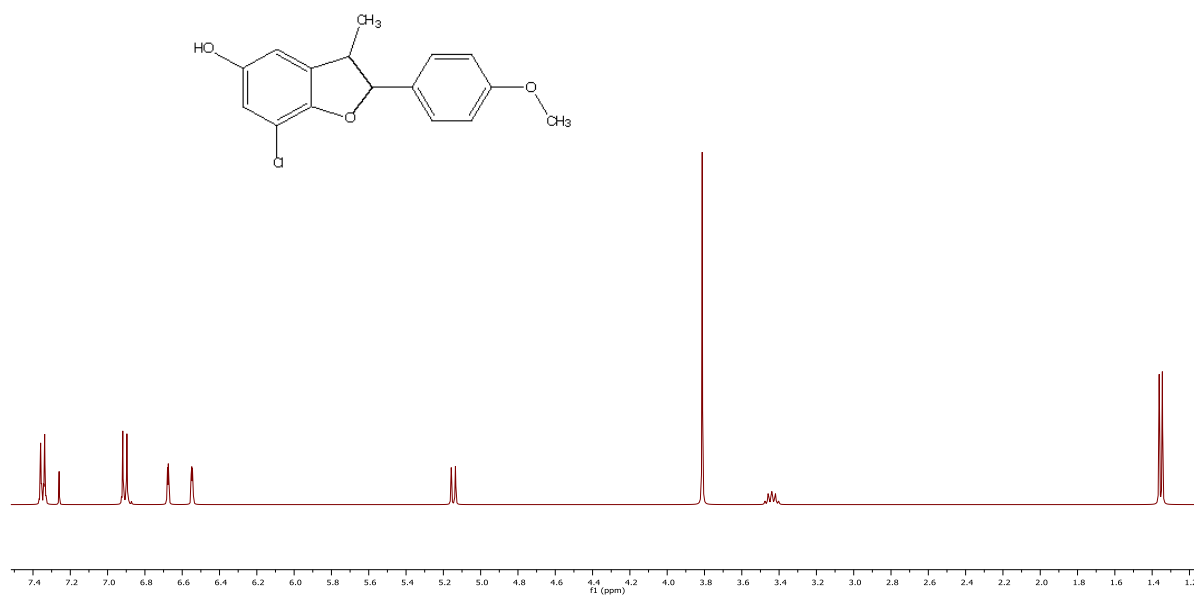
1.8. Espectro de infrarrojo del *trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3c**.



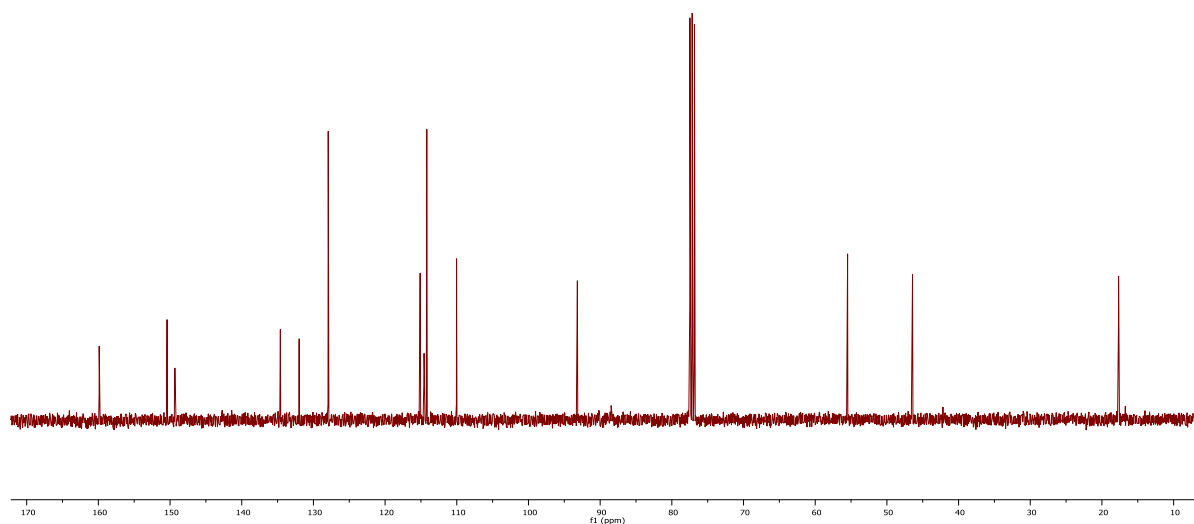
**1.9. Espectro de masas del *trans*-3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3c**.**



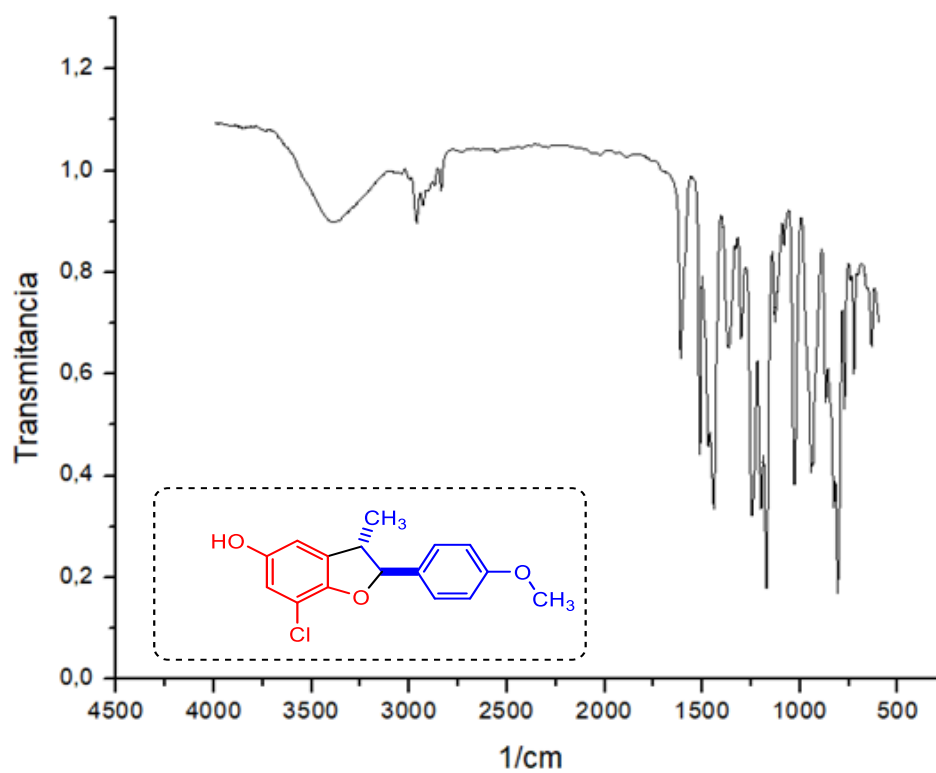
**1.10. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del *trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3d**.**



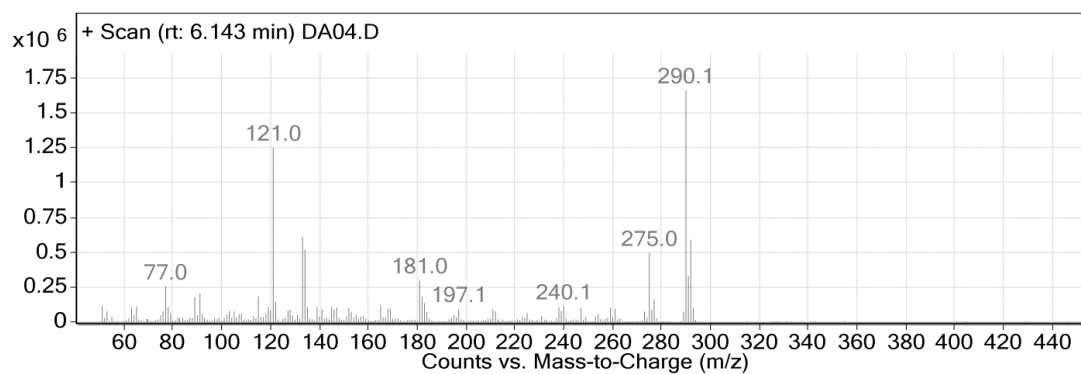
1.11. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del *trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3d**.



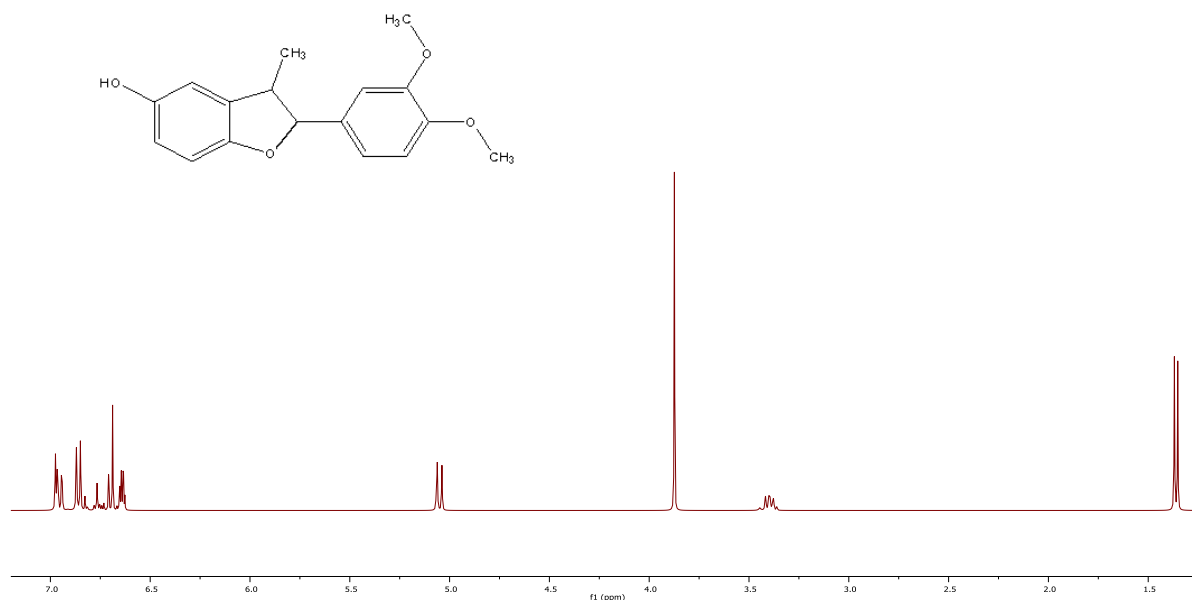
1.12. Espectro de infrarrojo del *trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol **3d**.



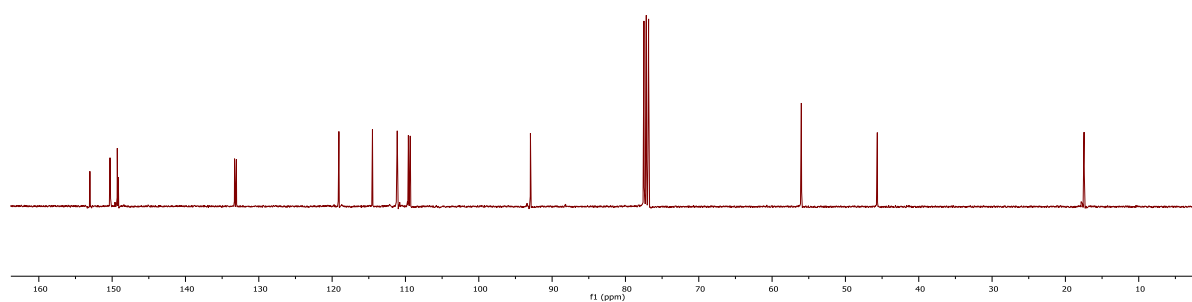
**1.13. Espectro de masas del *trans*-7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol 3d.**



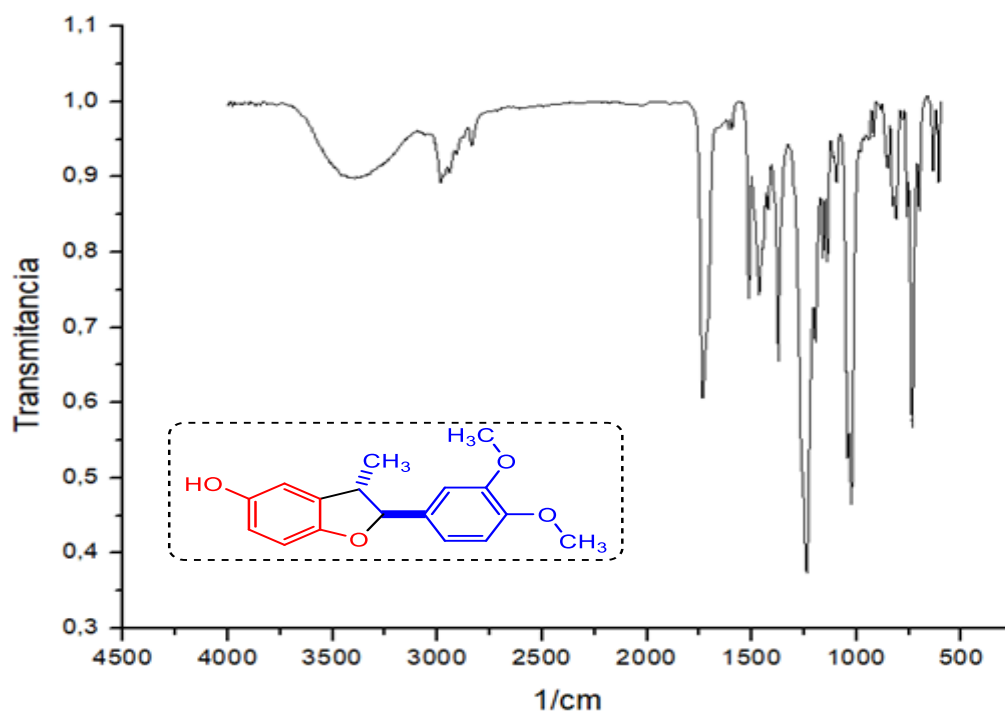
**1.14. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del *trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ol 3e.**



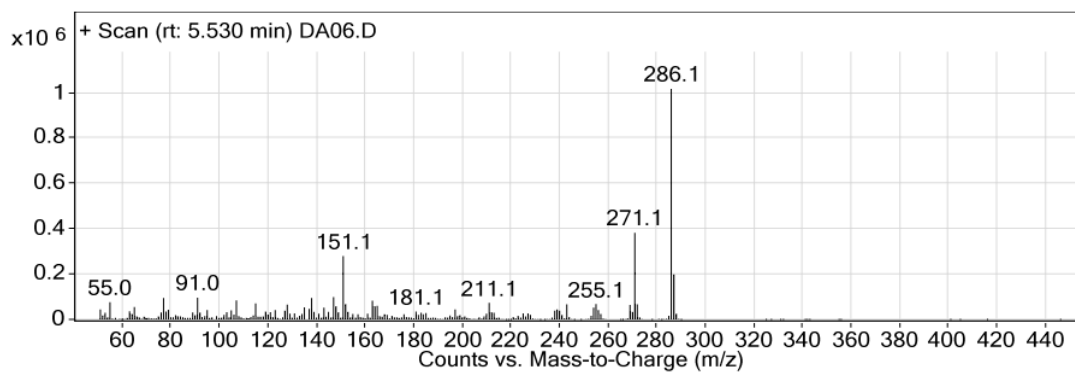
1.15. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del *trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol **3e**.



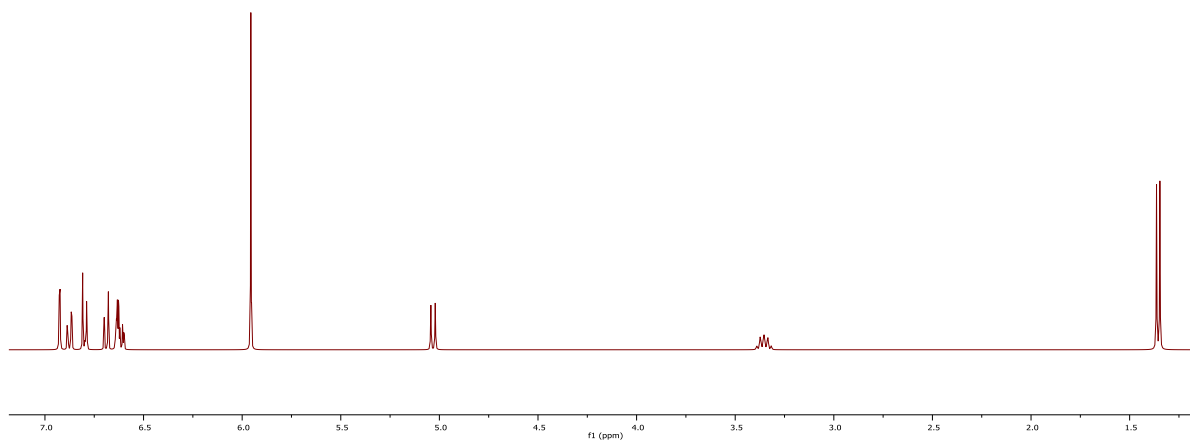
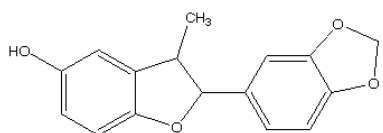
1.16. Espectro de infrarrojo del *trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-ol **3e**.



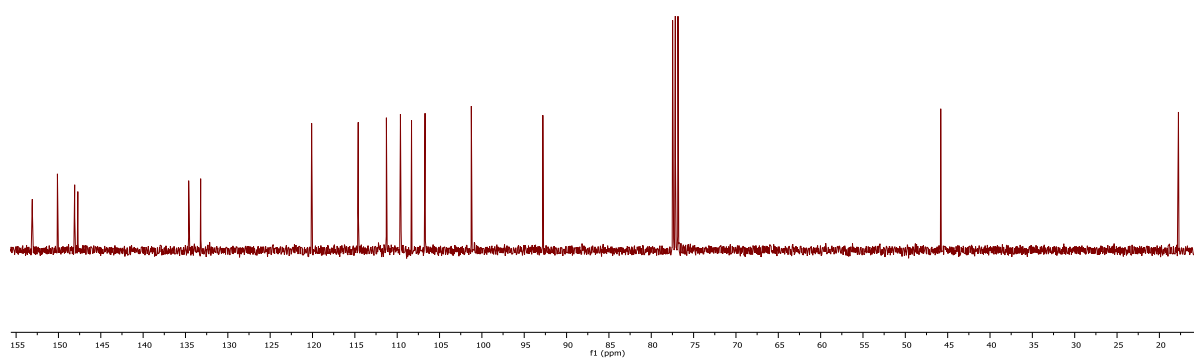
1.17. Espectro de masas del *trans*-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3e**.



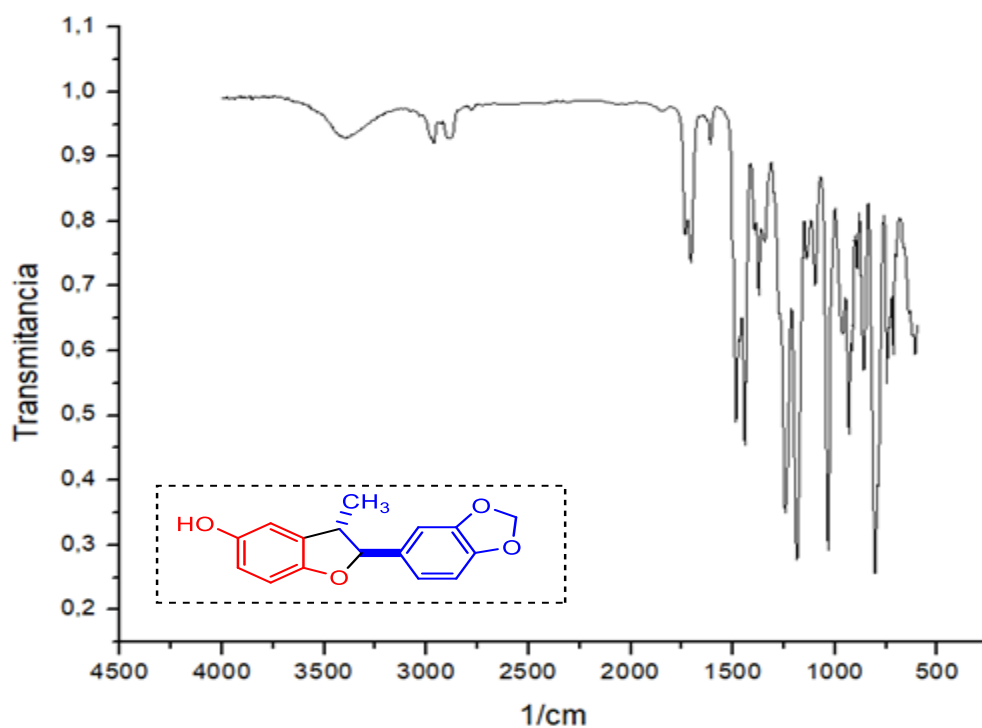
1.18. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del *trans*-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3f**.



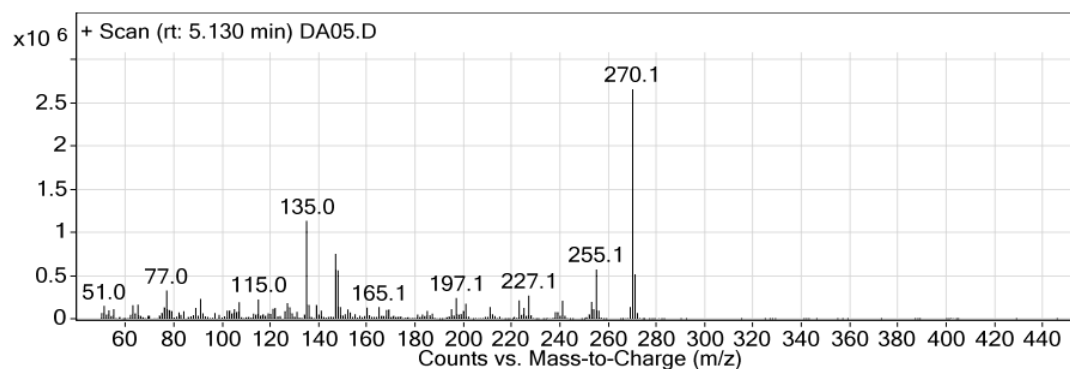
1.19. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del *trans*-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3f**.



1.20. Espectro de infrarrojo del *trans*-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3f**.



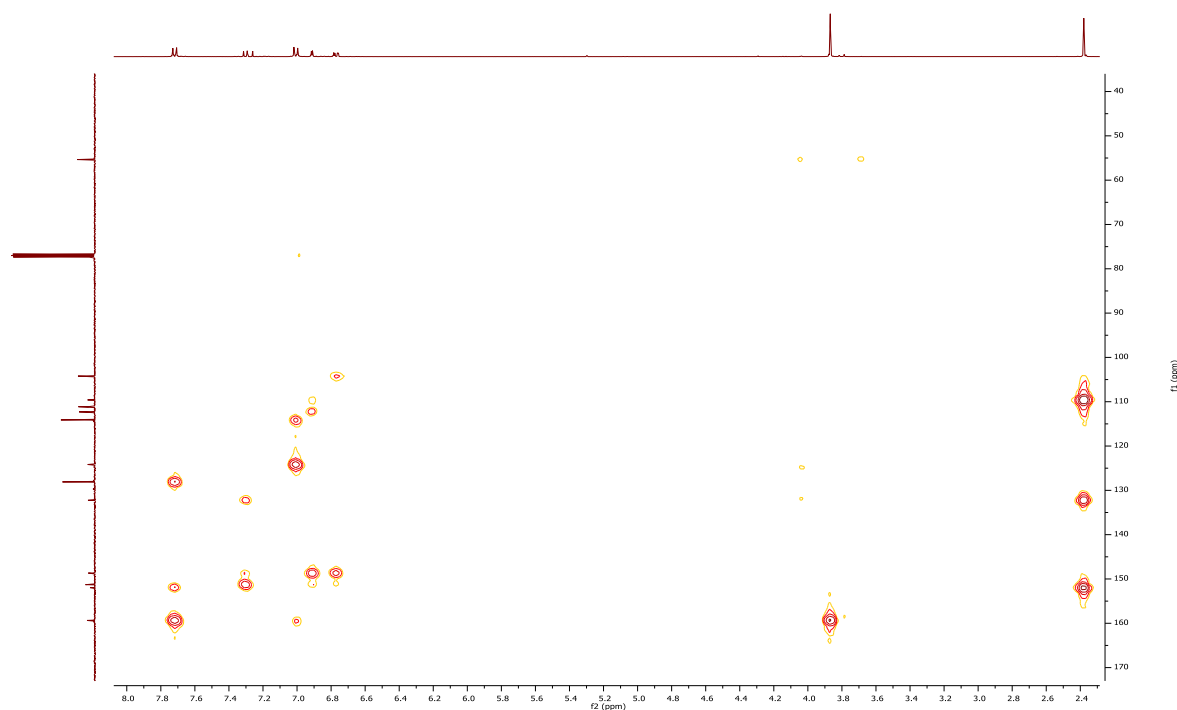
1.21. Espectro de masas del *trans*-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ol **3f**.

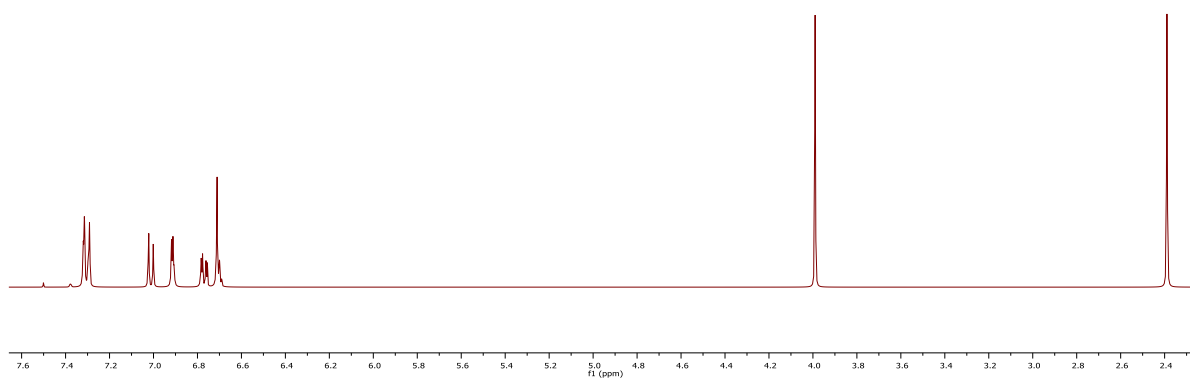
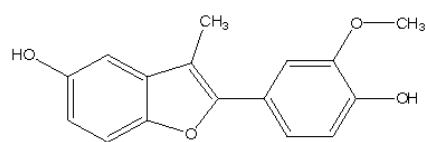
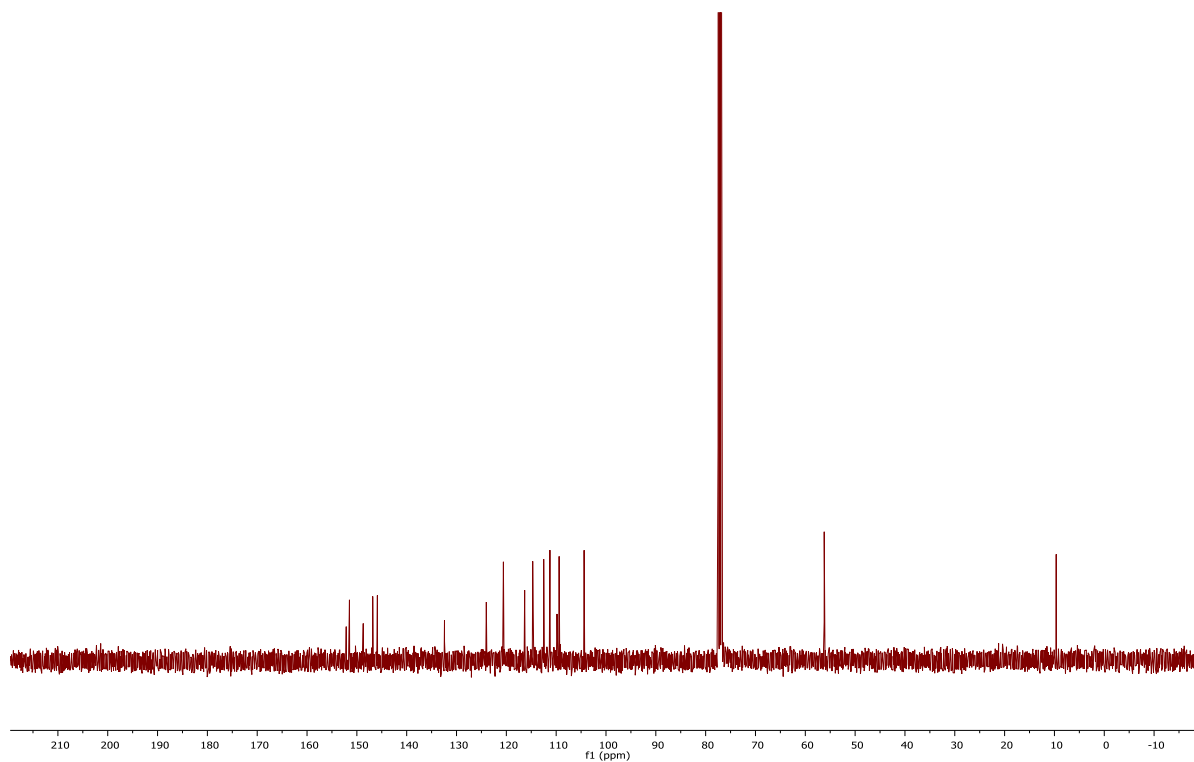


Anexo 2.

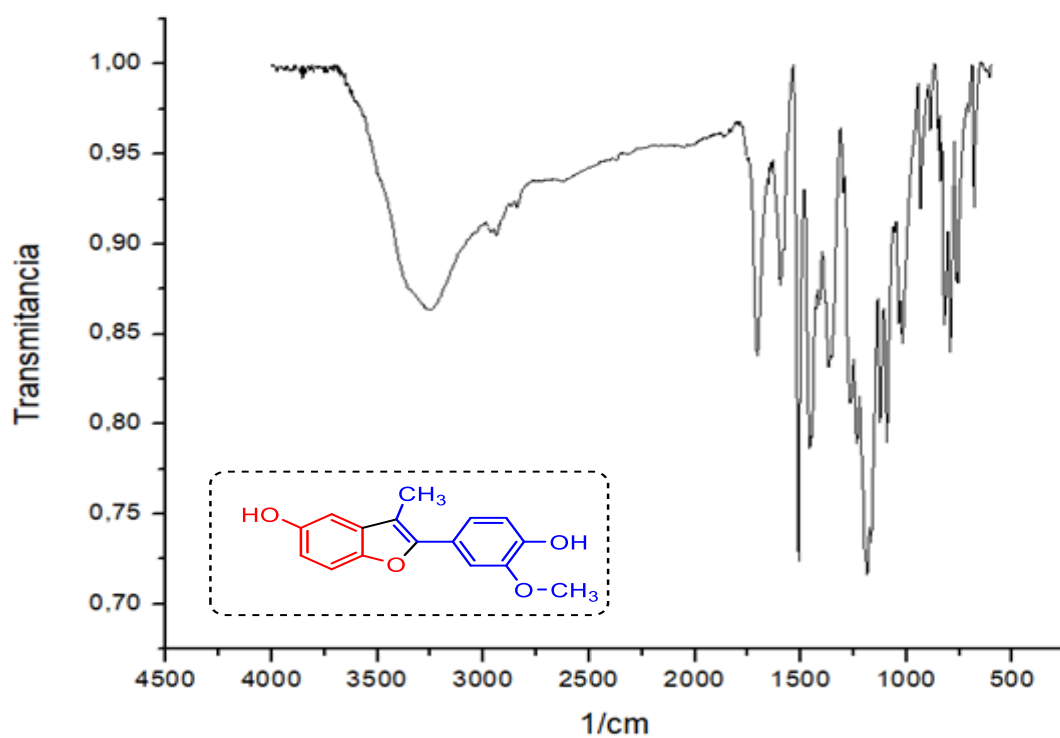
ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC DE 2-ARIL-3-METIL-BENZO[B]FURAN-5-OLES **4a-f**.

2.1 Espectro de <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC del 3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4a**.

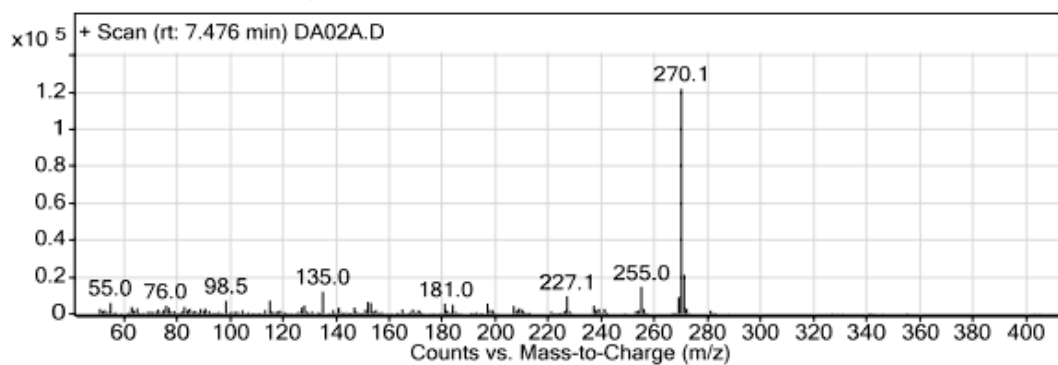
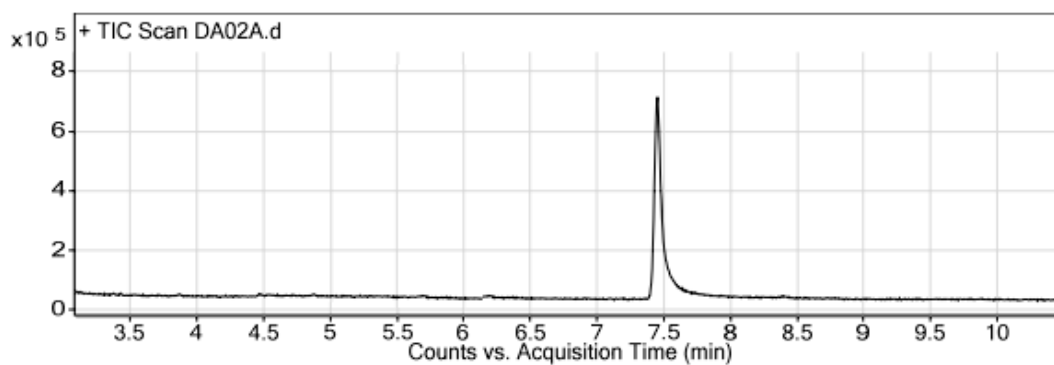


**2.2 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol 4b.****2.3 Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol 4b.**

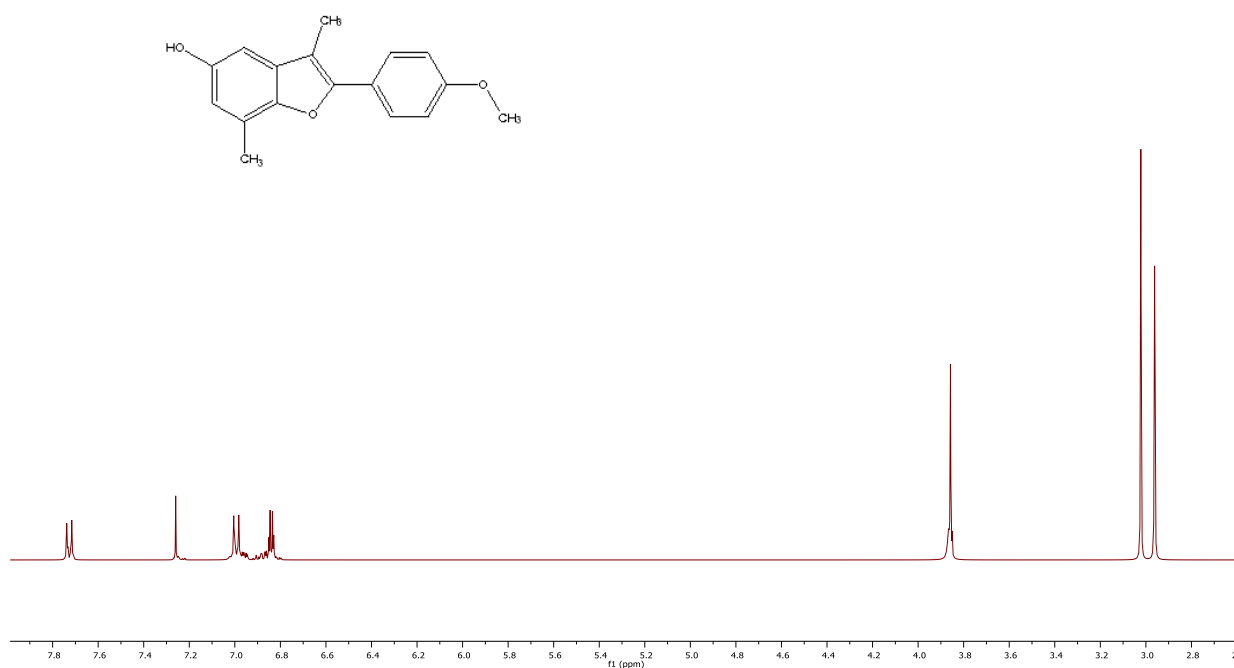
## 2.4 Espectro de infrarrojo del 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol **4b**



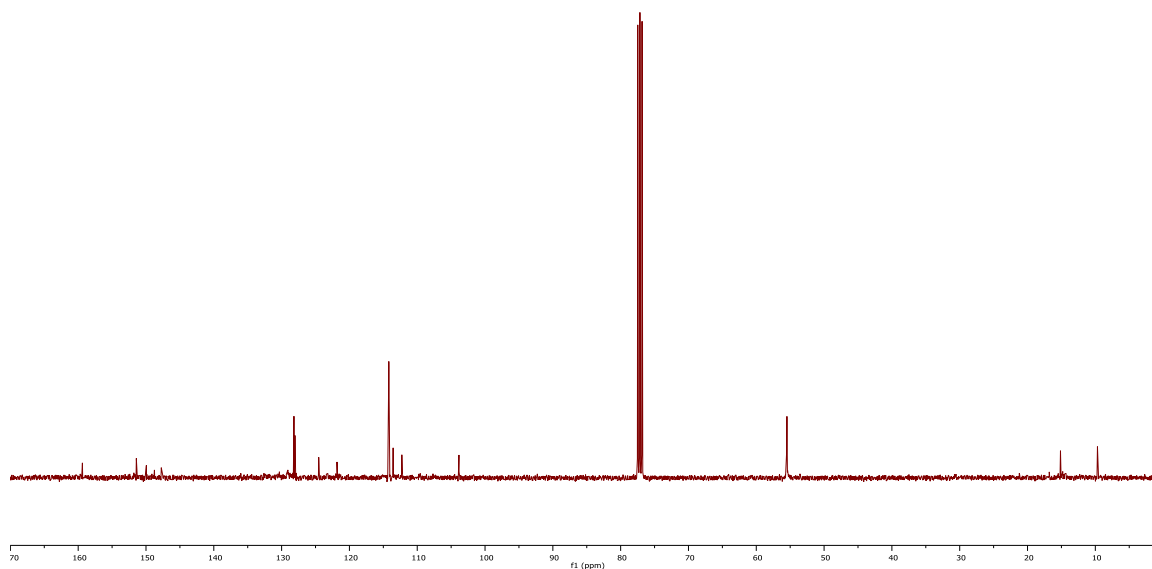
## 2.5 Cromatograma y espectro de masas del 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol **4b**



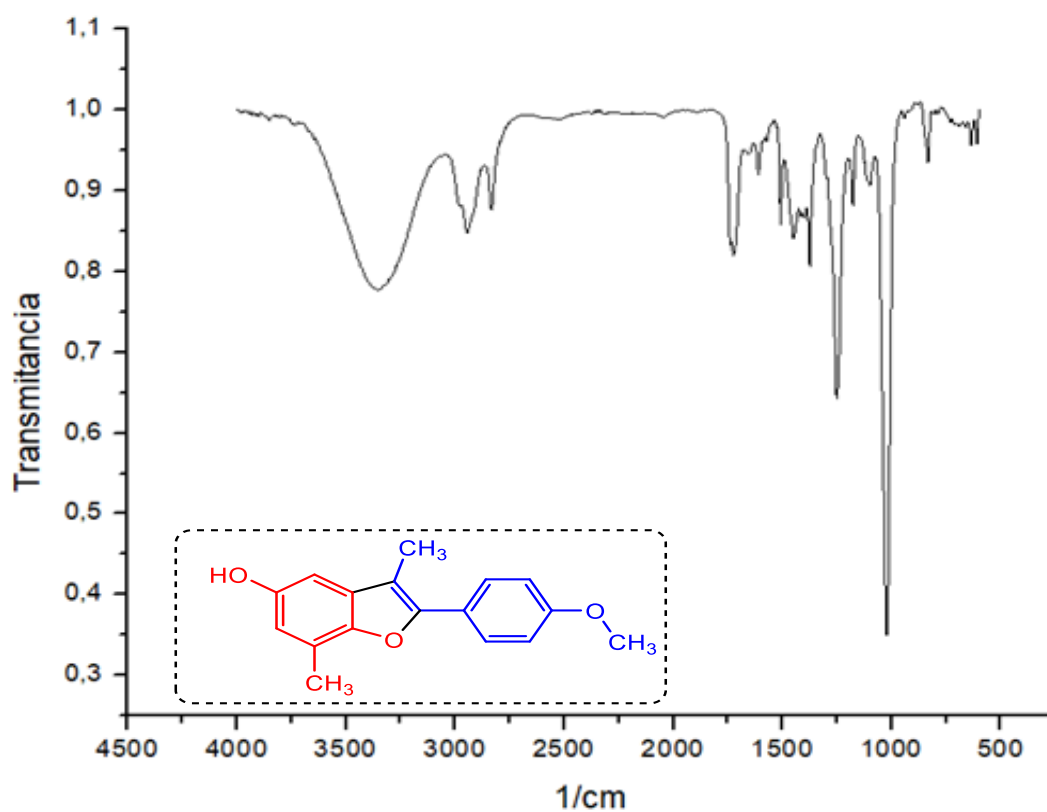
## 2.6 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del 3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4c**.



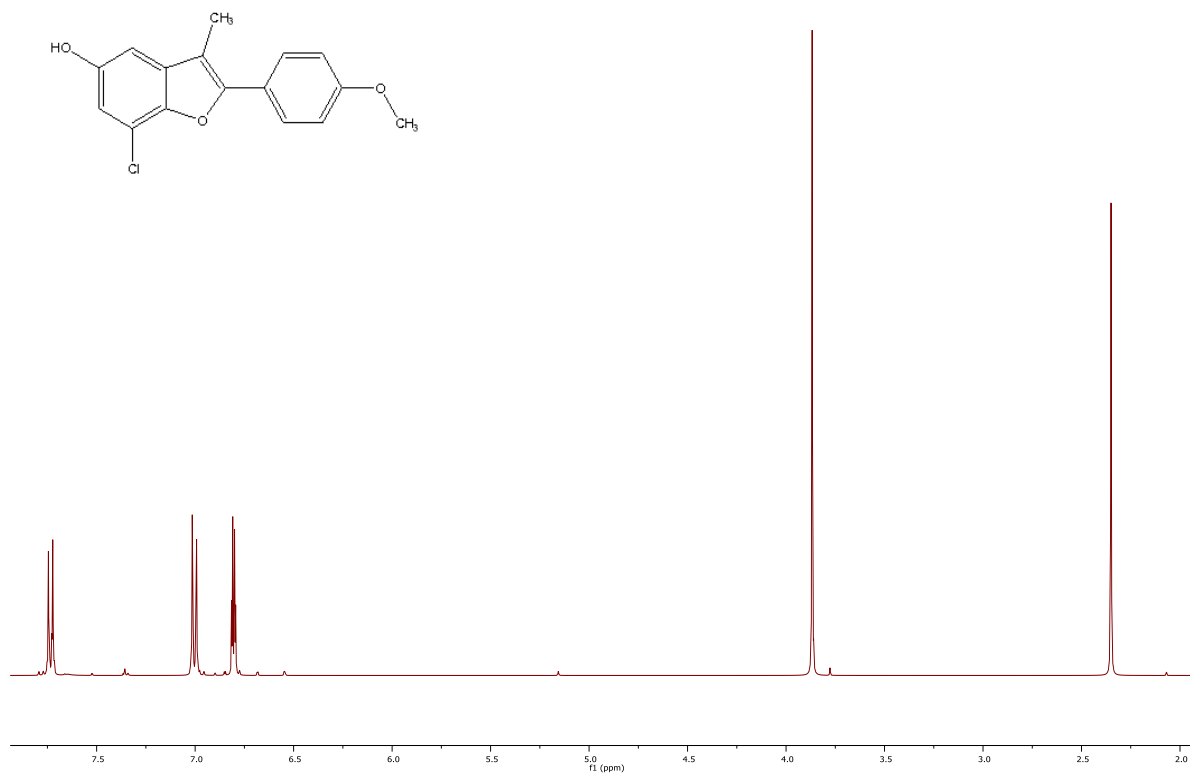
## 2.7 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del 3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4c**.



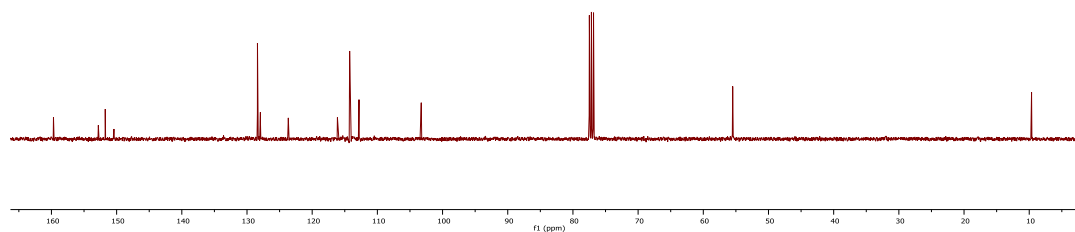
**2.8** Espectro de infrarrojo del 3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4c**.



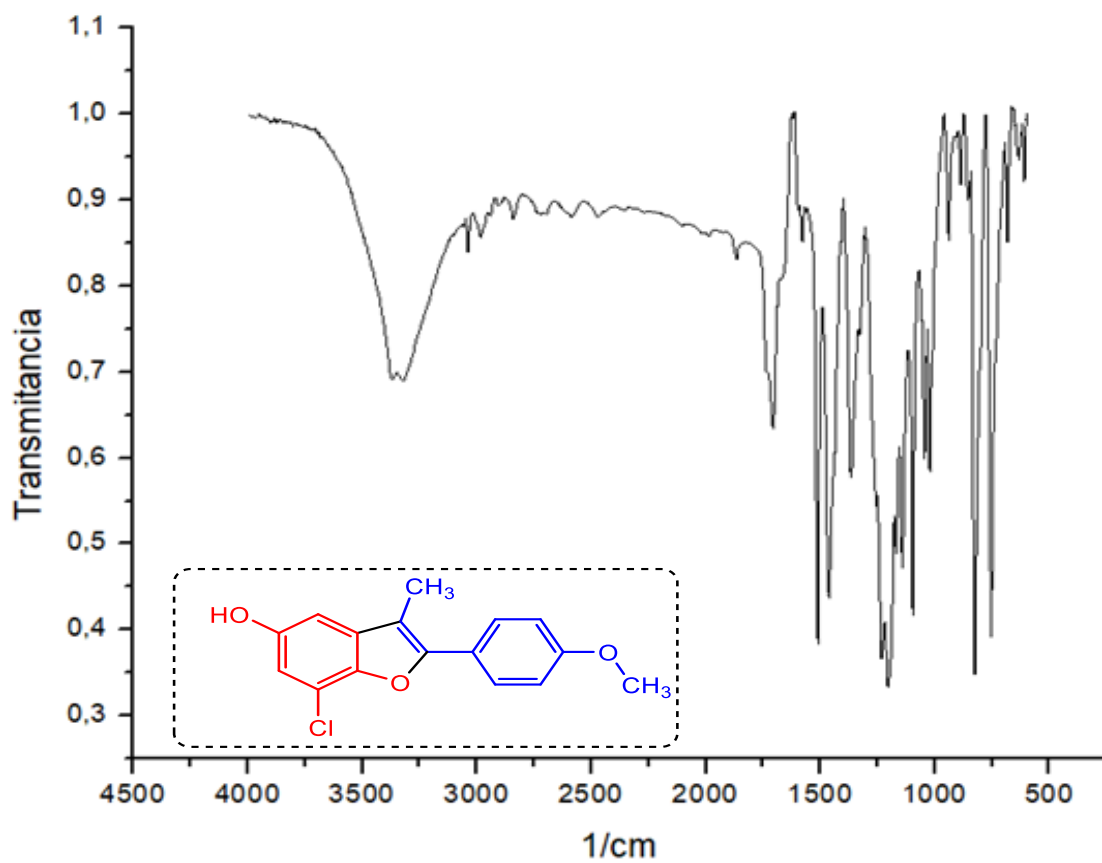
**2.9** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4d**.



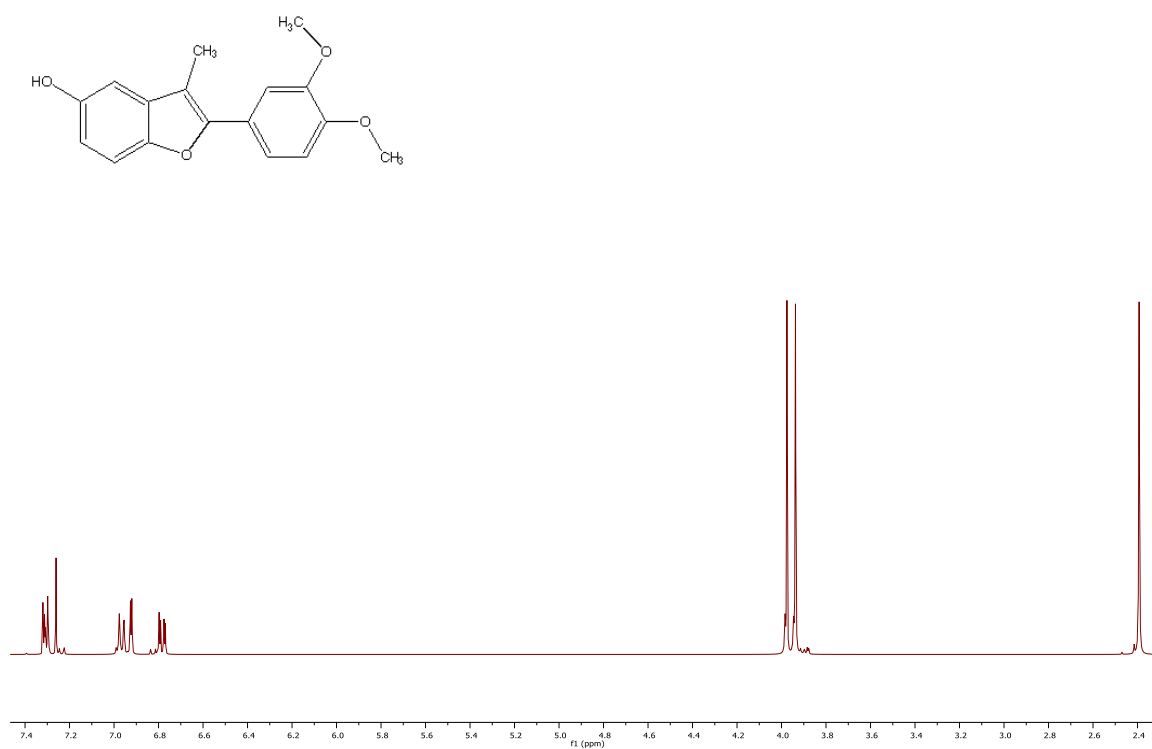
**2.10** Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  del 7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4d.**



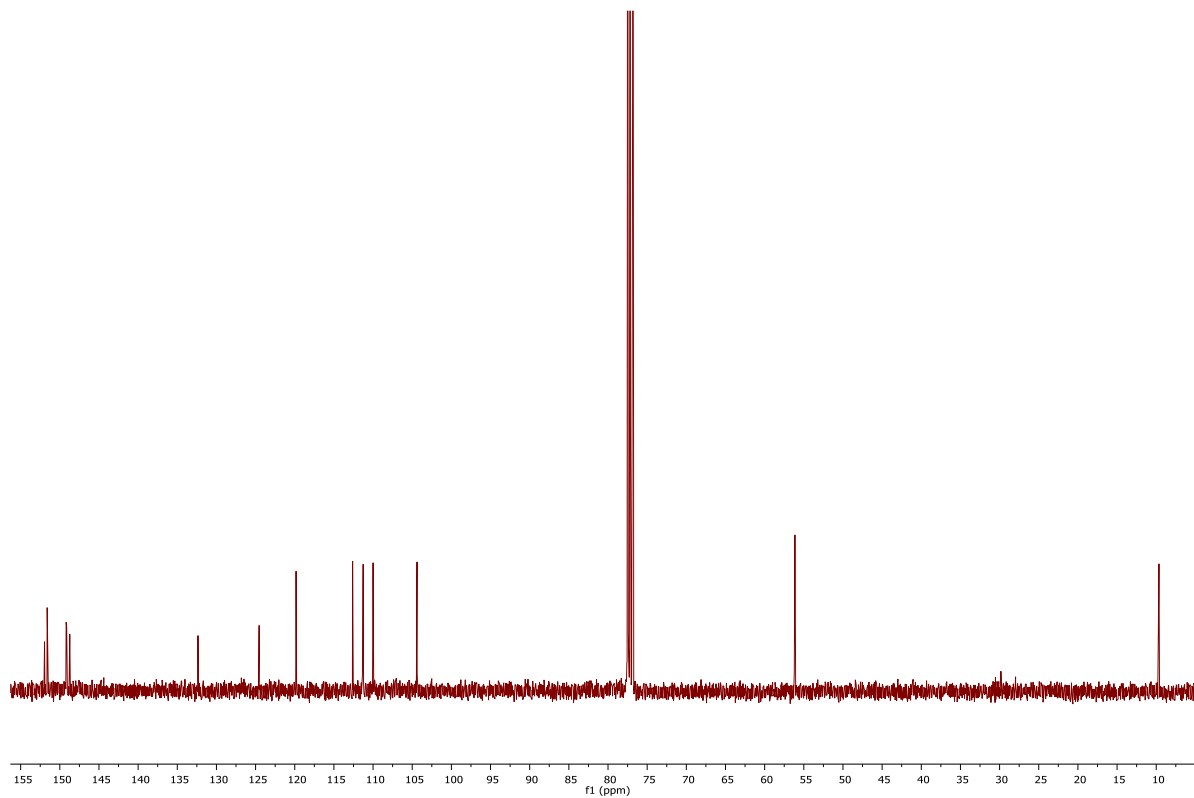
**2.11** Espectro de infrarrojo del 7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil) benzo[b]furan-5-ol **4d.**



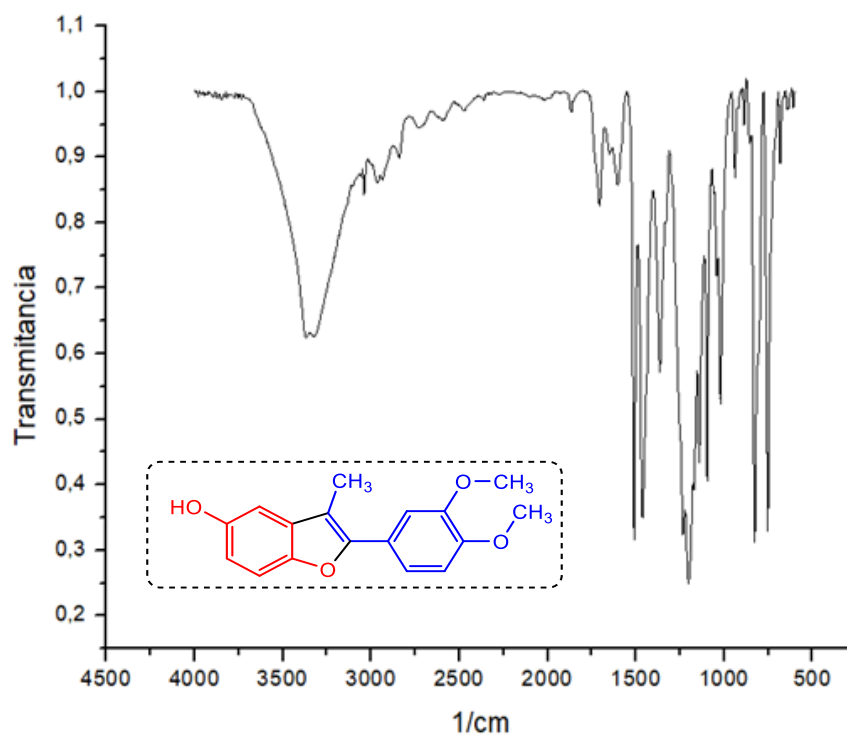
**2.12** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4e**.



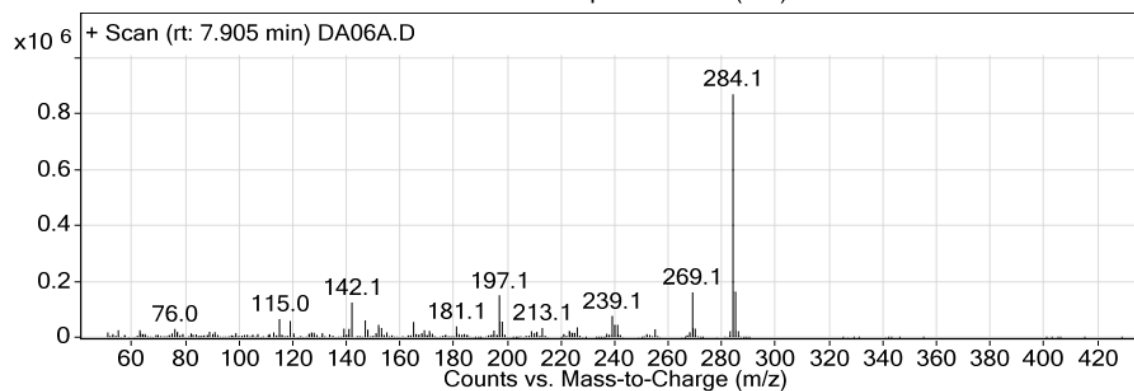
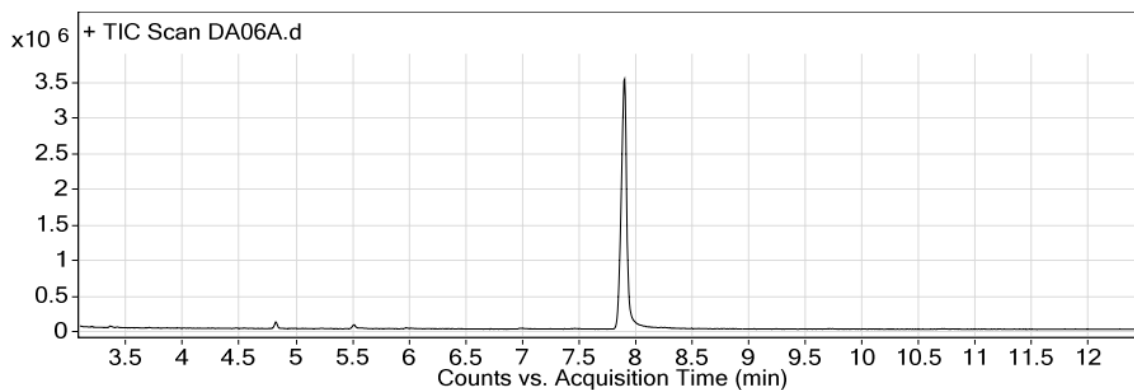
**2.13** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) benzo[b]furan-5-ol **4e**.



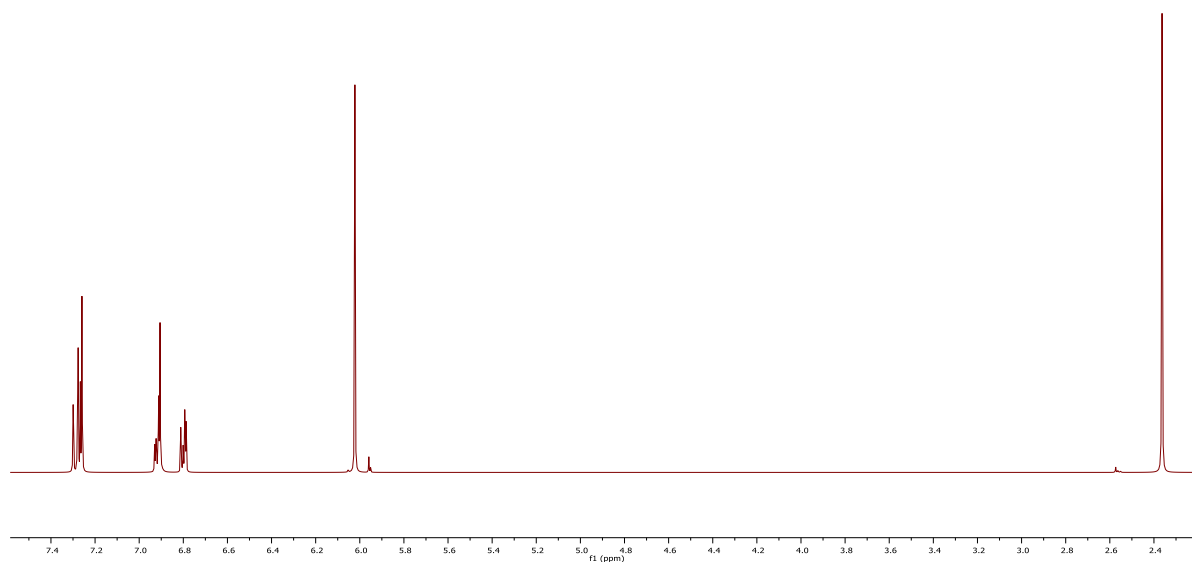
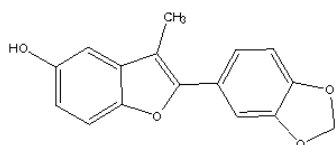
**2.14** Espectro de infrarrojo del 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4e**.



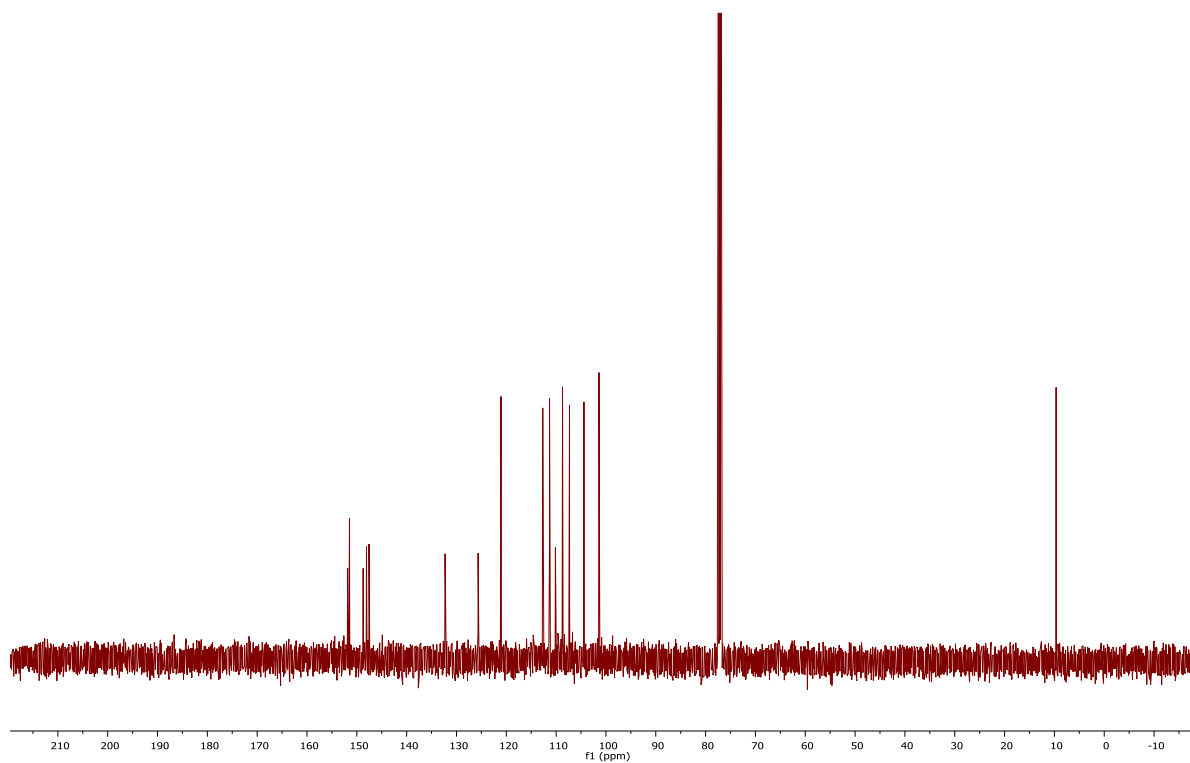
**2.15** Cromatograma y espectro de masas del 3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-ol **4e**.



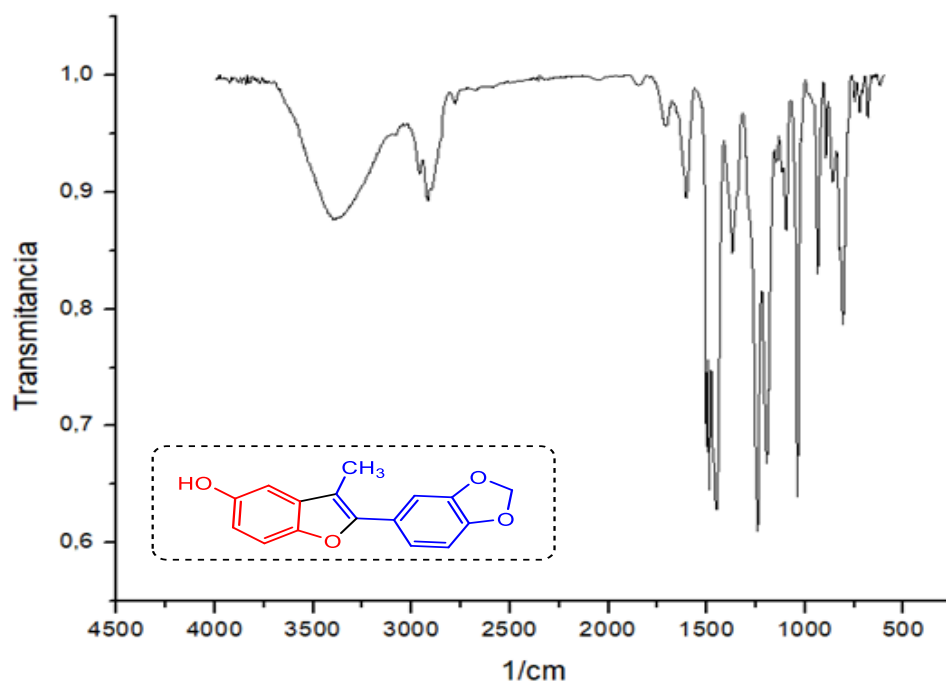
**2.16** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol  
**4f.**



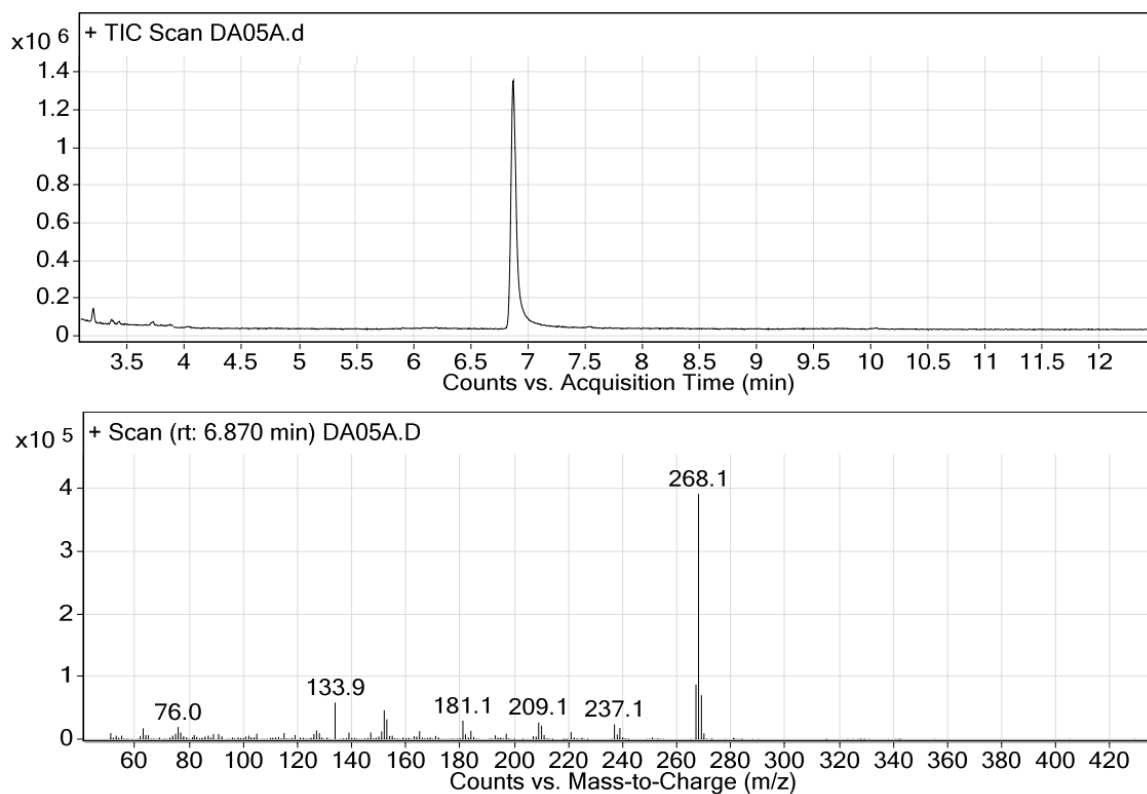
2.17 Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol  
4f.



2.18 Espectro de infrarrojo del 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol  
4f.

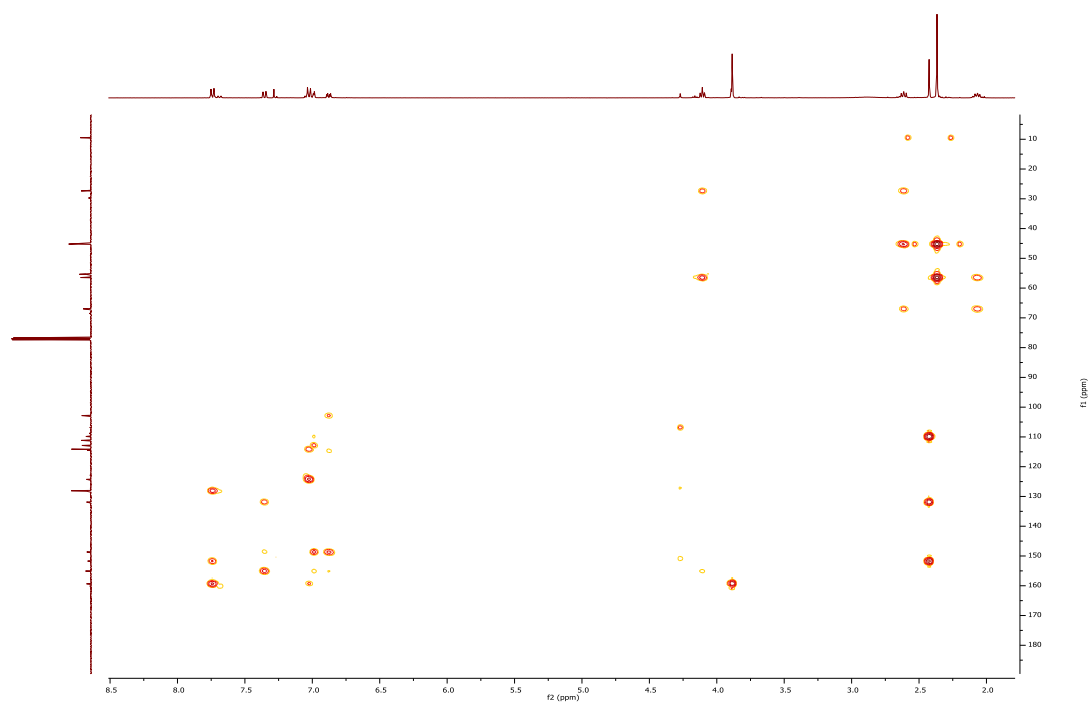


**2.19 Cromatograma y espectro de masas del 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-ol 4f.**

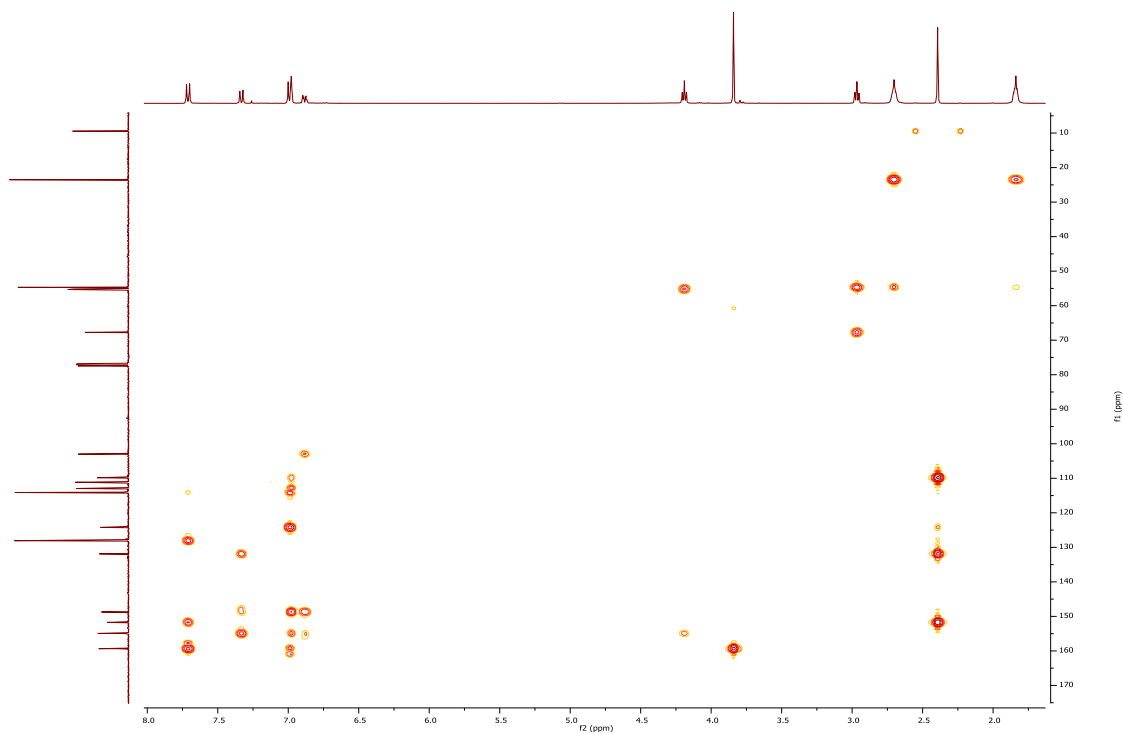


**Anexo 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC DE DERIVADOS 5-O-AMINOALQUIL-2-ARIL-3-METIL-BENZO[B]FURÁNICOS 5a-f y 6a-e.**

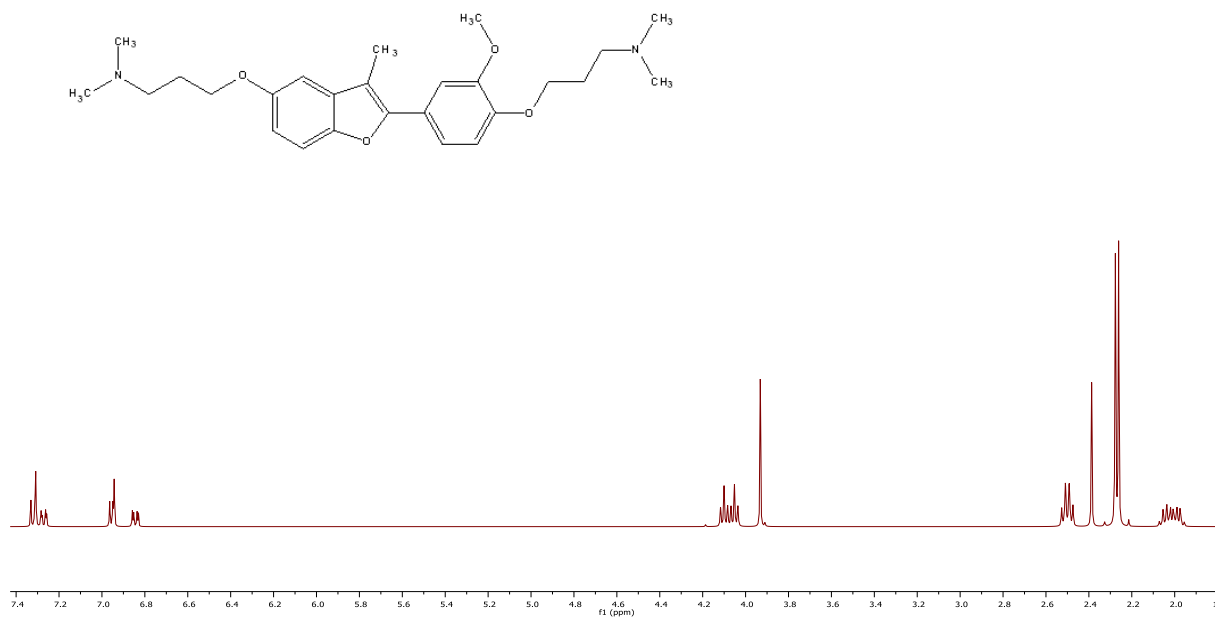
**3.1 Espectro de <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC del 3-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N, N-dimetilpropan-1-amina 5a.**



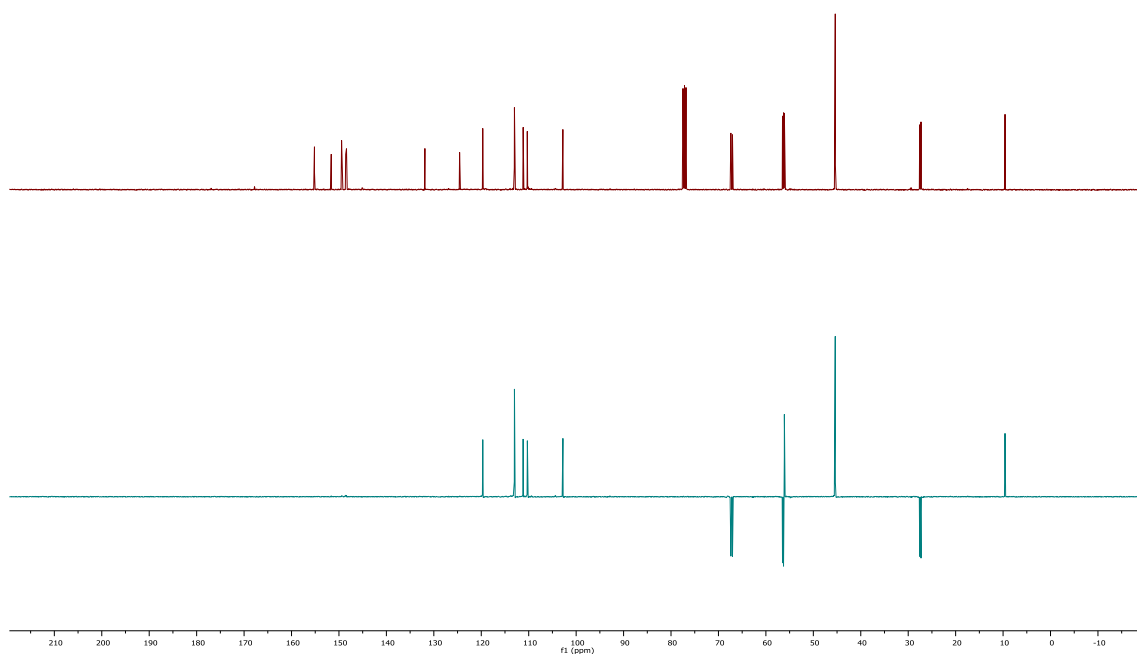
3.2 Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC de la 1-(2-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il) oxi)etil)pirrolidina **6a**.



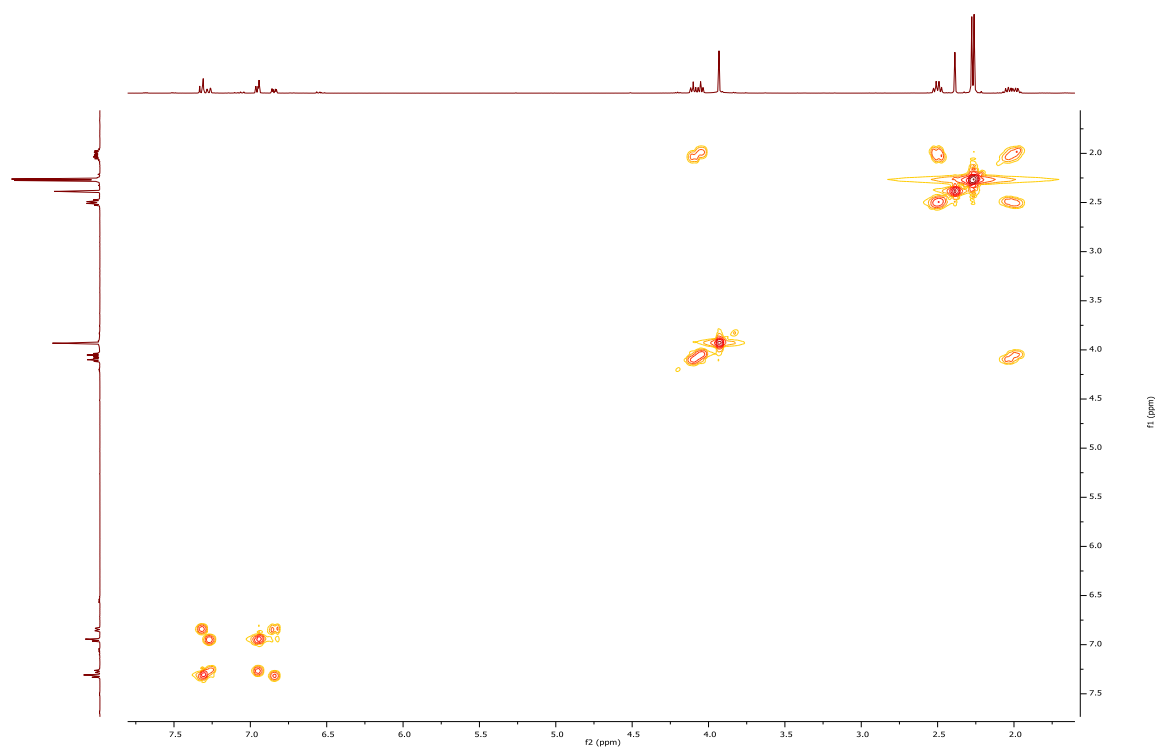
3.3 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il) oxi)-N, N-dimetilpropan-1-amina **5b**



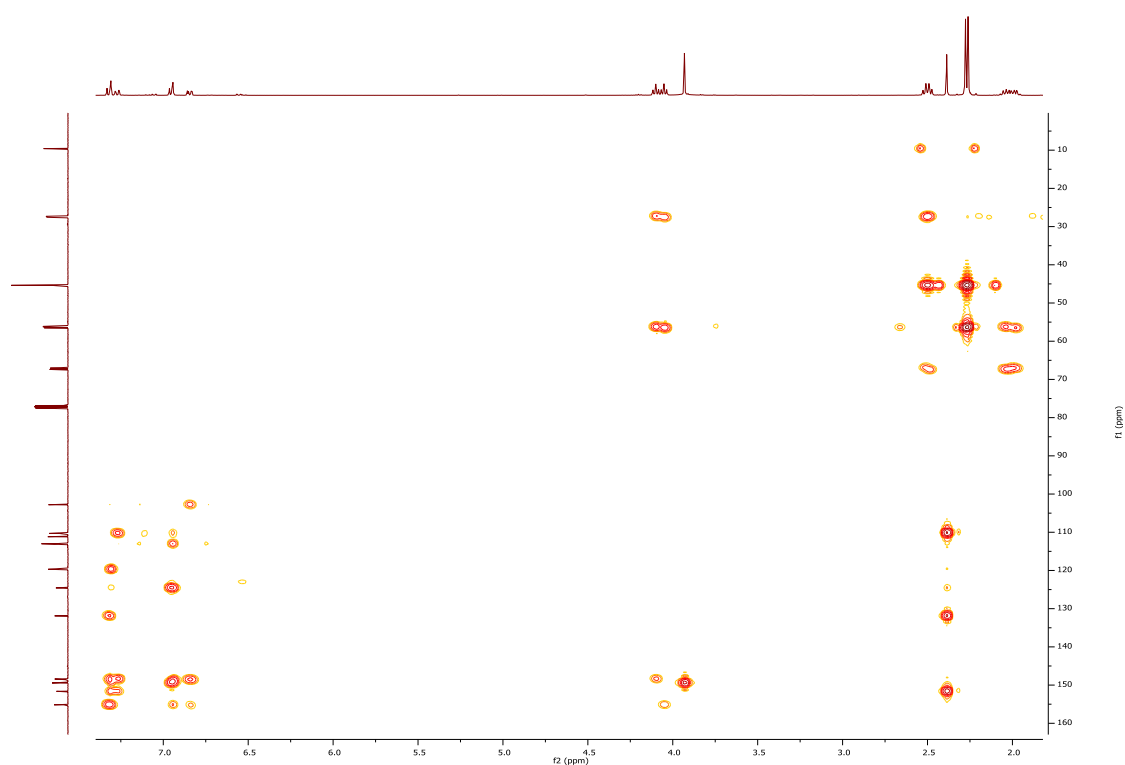
3.4 Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  y DEPT135 de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino) propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5b**



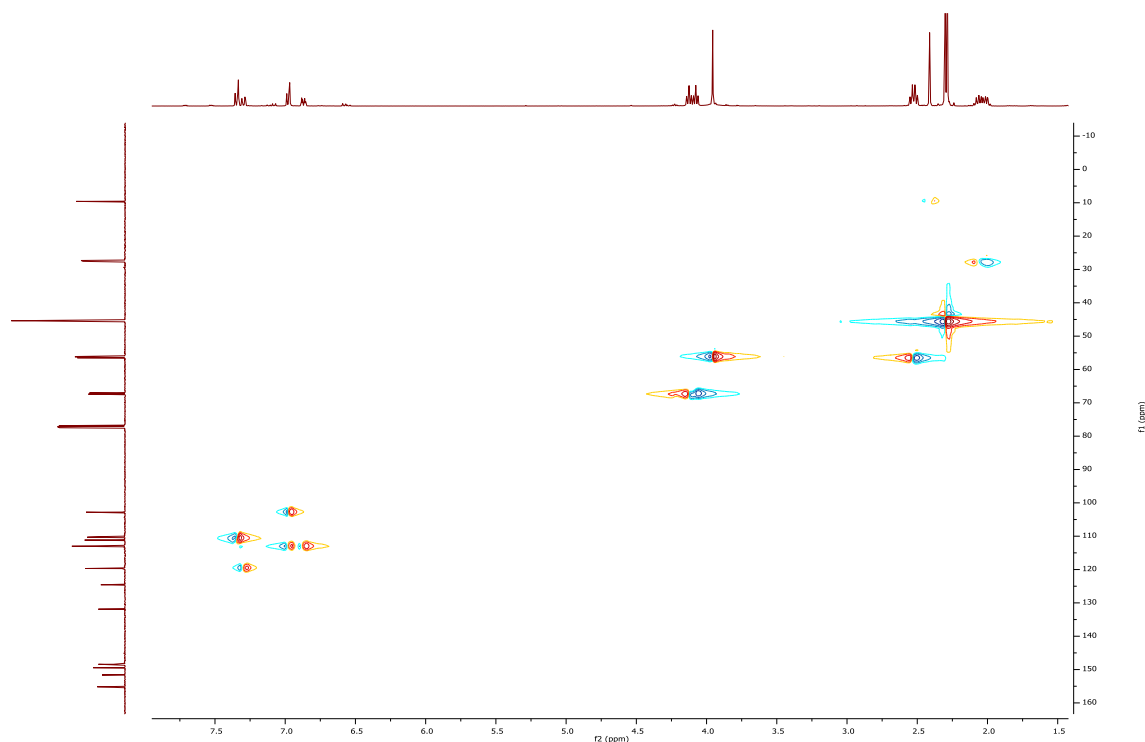
3.5 Espectro  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$  de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5b**



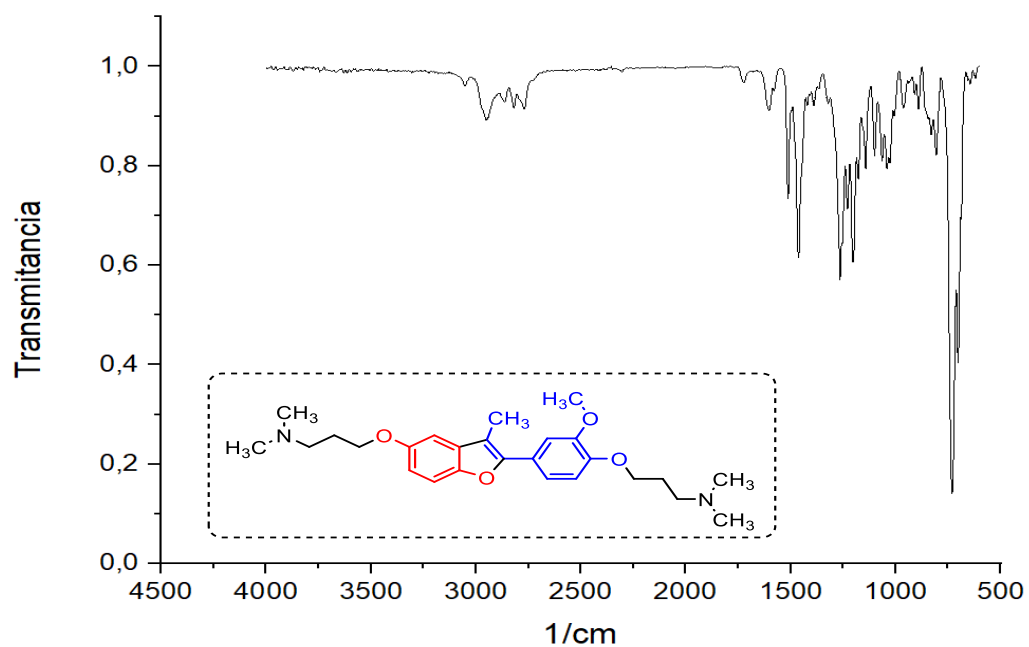
3.6 Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino) propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il) oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5b**



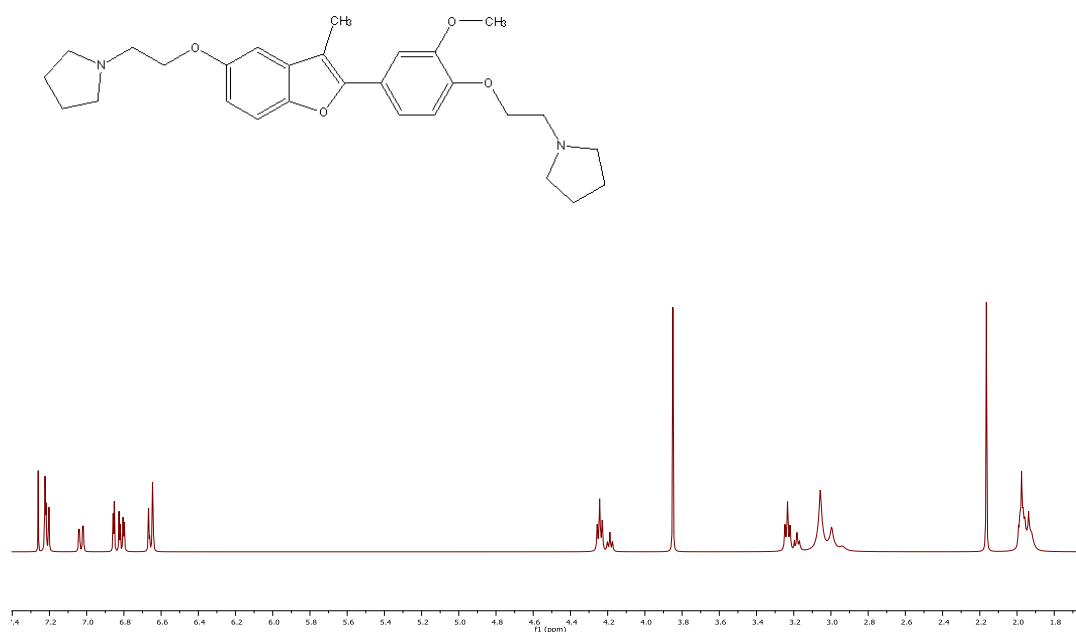
3.7 Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5b**



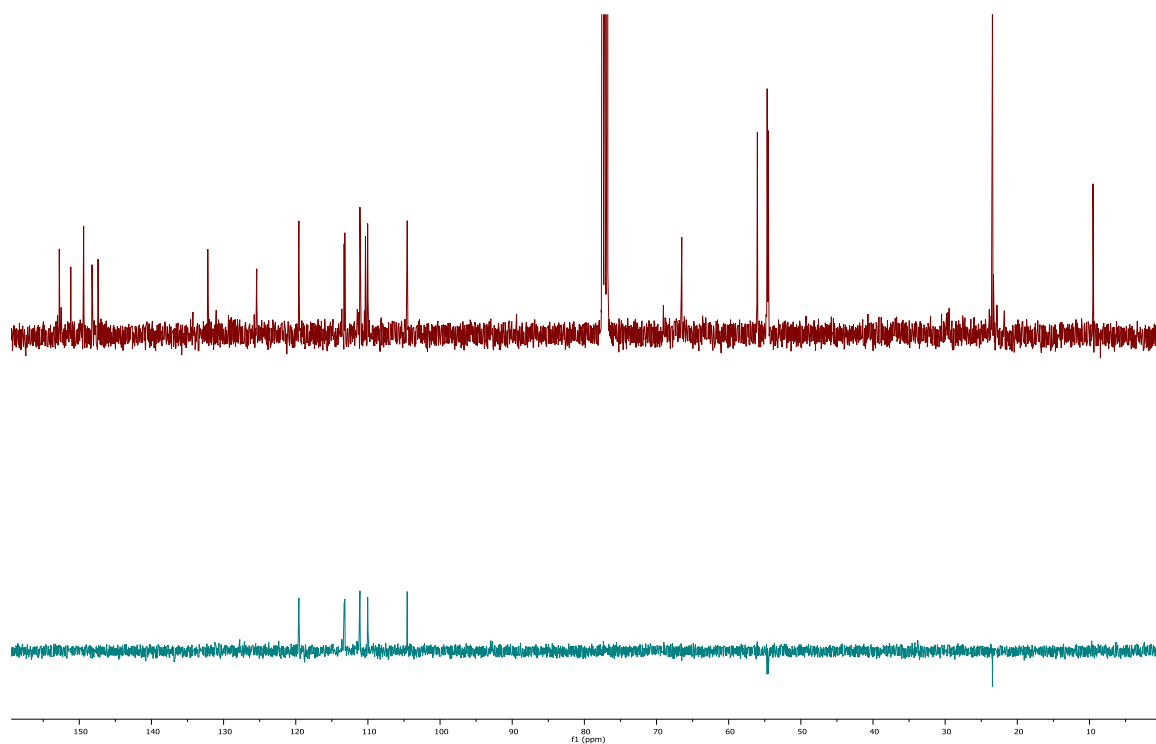
3.8 Espectro de infrarrojo de 3-((2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxifenil)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5b**.



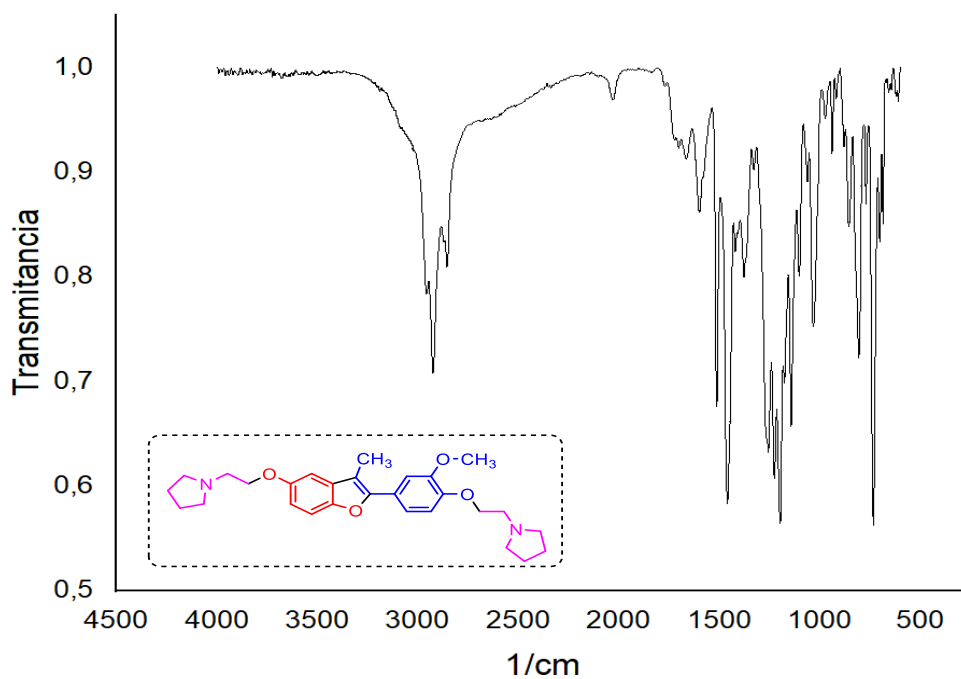
3.9 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 1-(3-metil-2-((2-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6b**



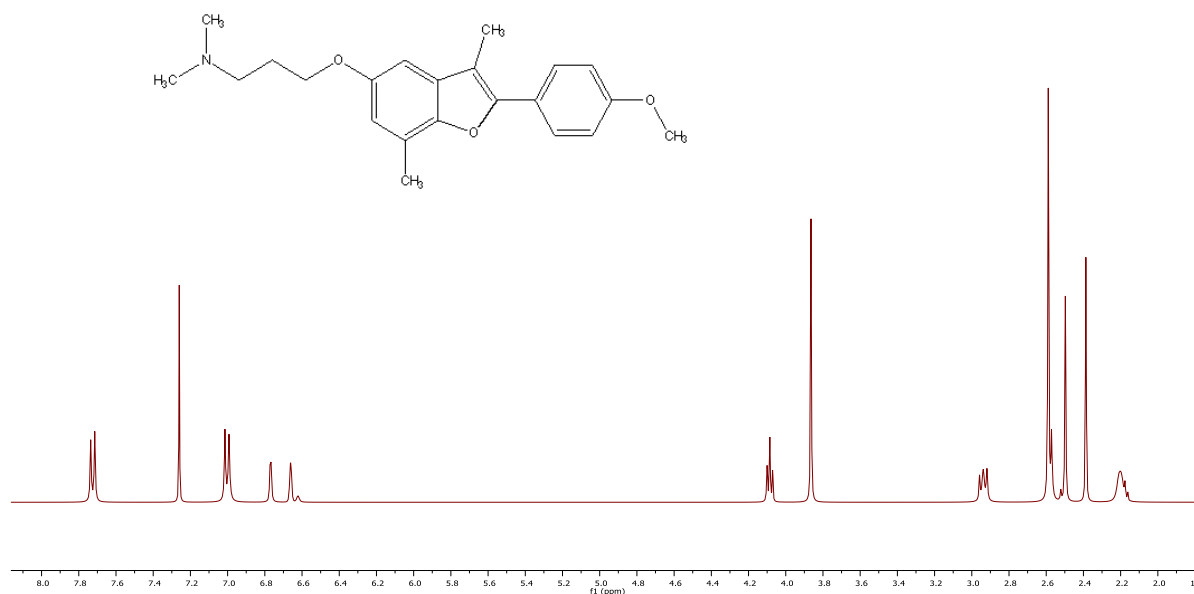
3.10 Espectro de <sup>13</sup>C-RMN y DEPT135 de 1-(3-metil-2-((2-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6b**



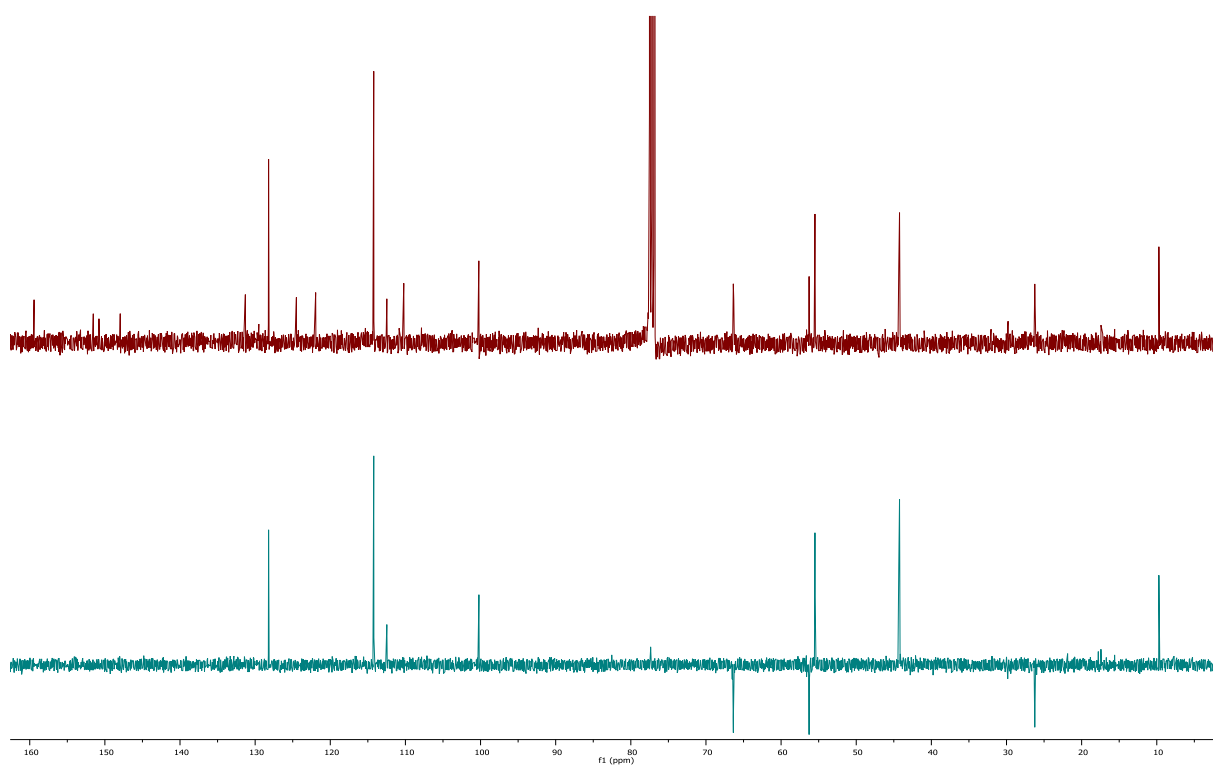
3.11 Espectro de infrarrojo de 1-(3-metil-2-((2-(3-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6b**



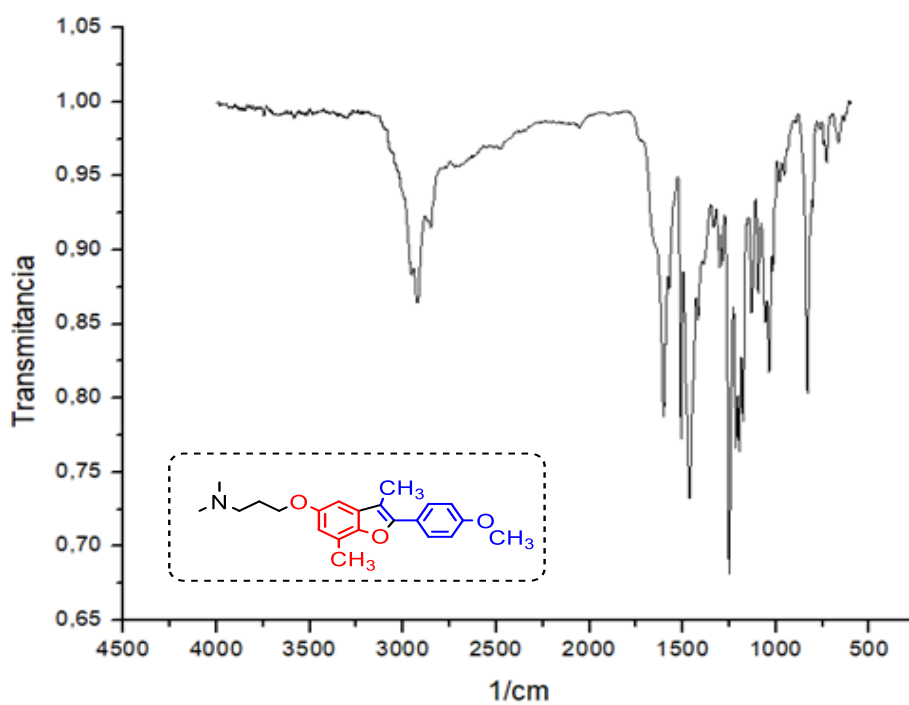
3.12 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil) benzo[b]furan-5-il) oxi)-N, N-dimetilpropan-1-amina **5c**



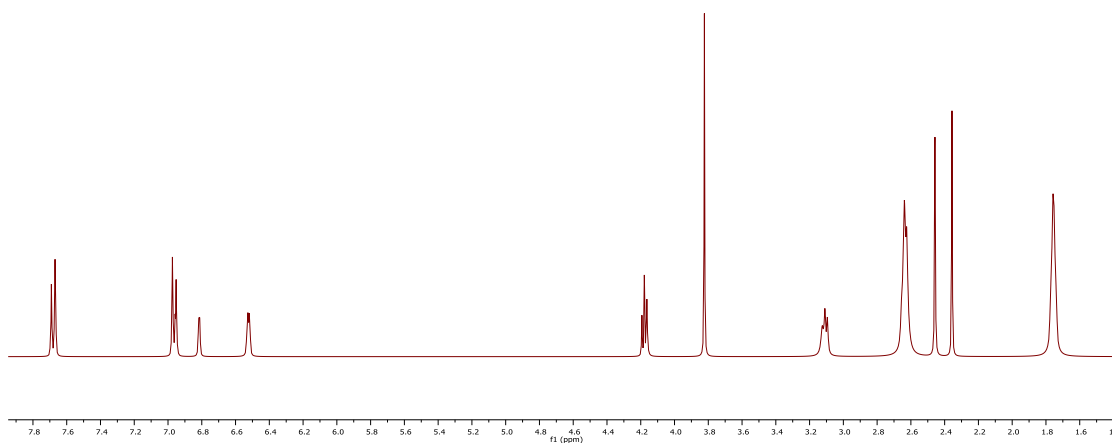
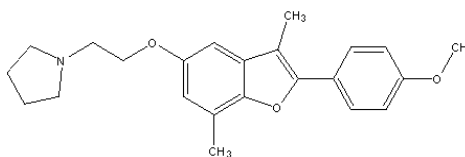
3.13 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil) benzo[b]furan-5-il) oxi)-N, N-dimetilpropan-1-amina **5c**



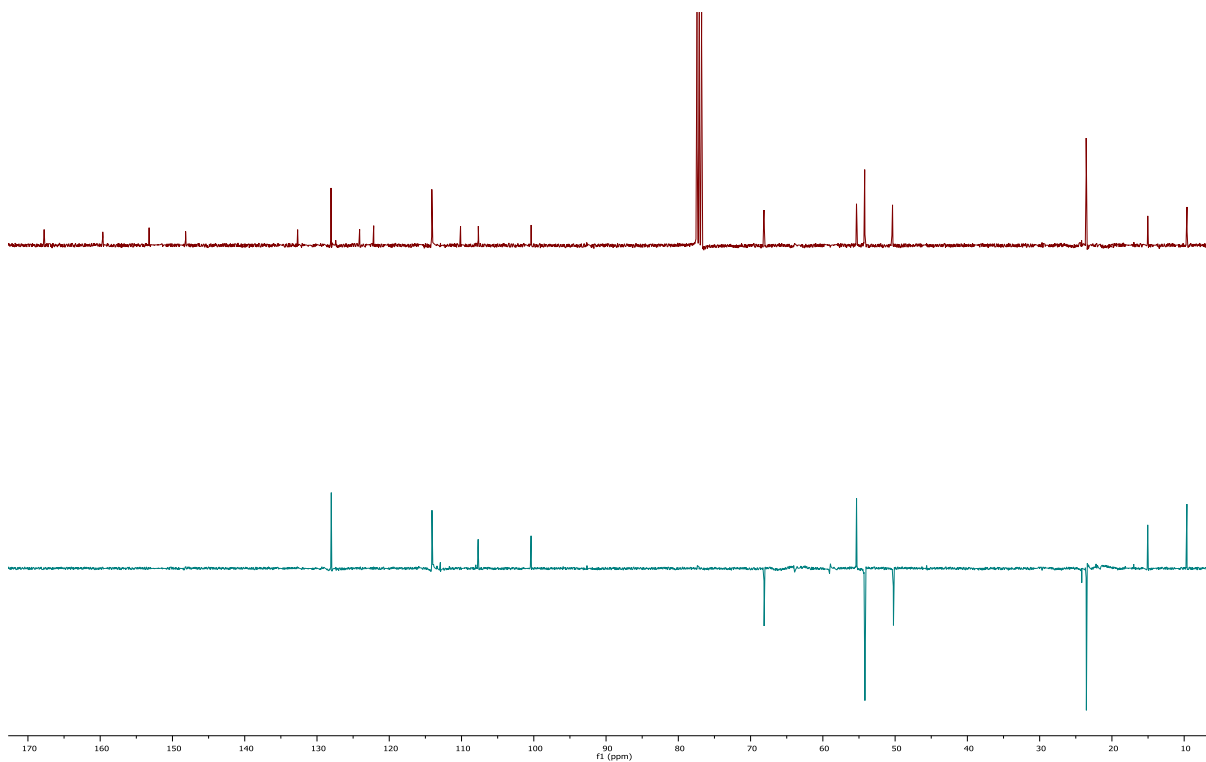
3.14 Espectro de infrarrojo del 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5c**



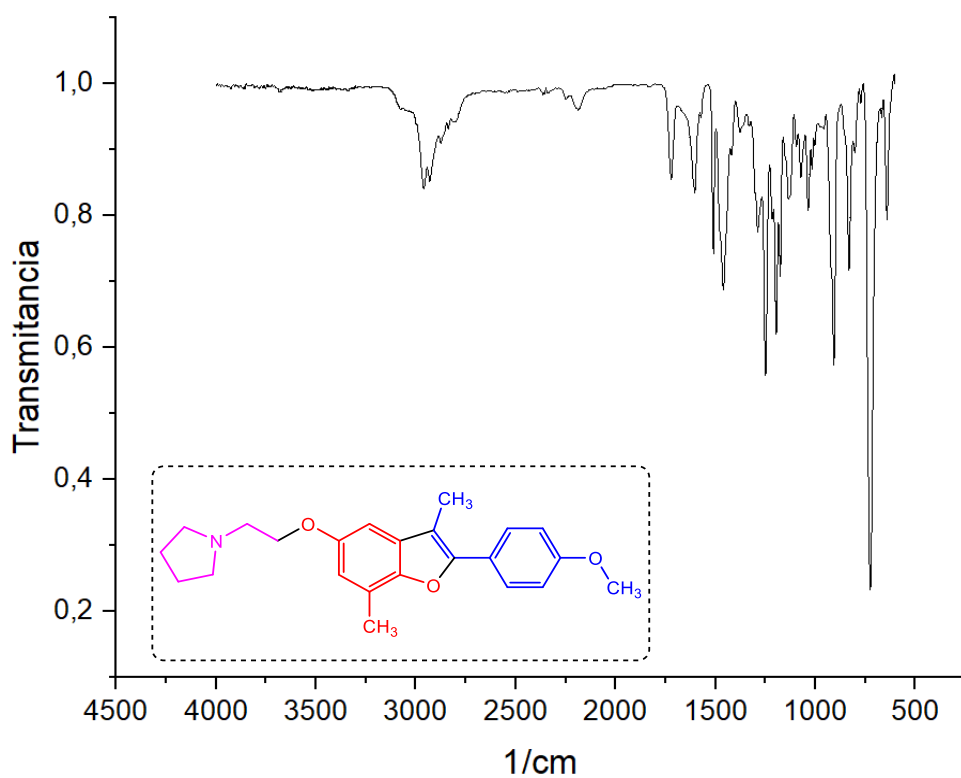
3.15 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **6c**



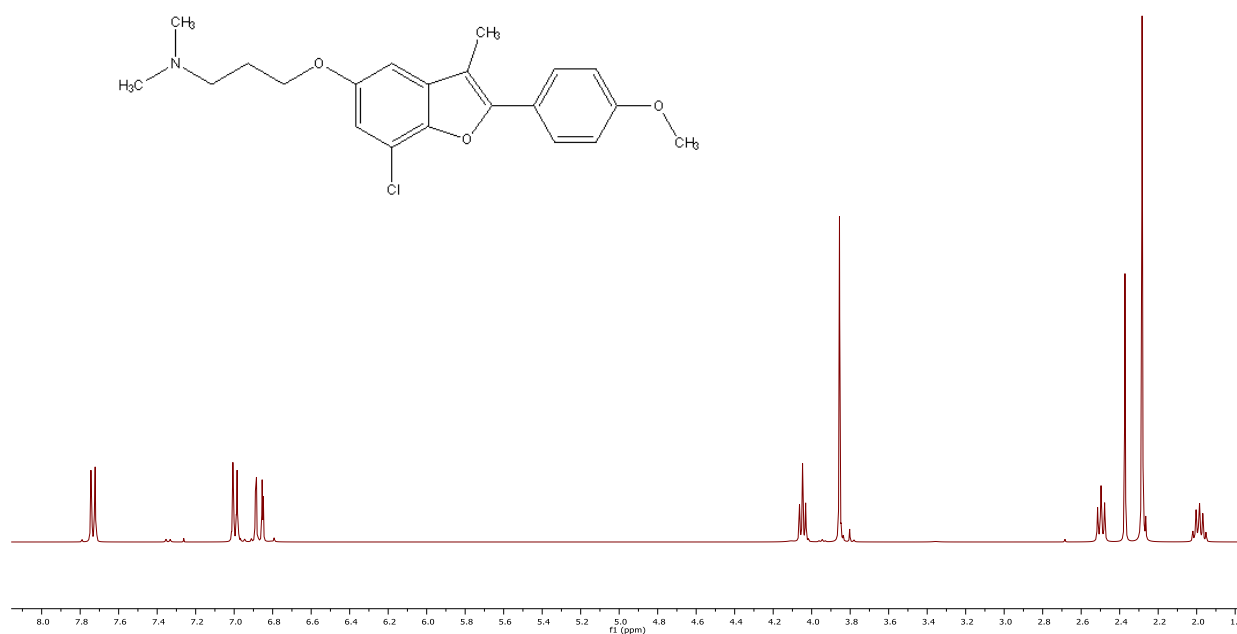
3.16 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **6c**



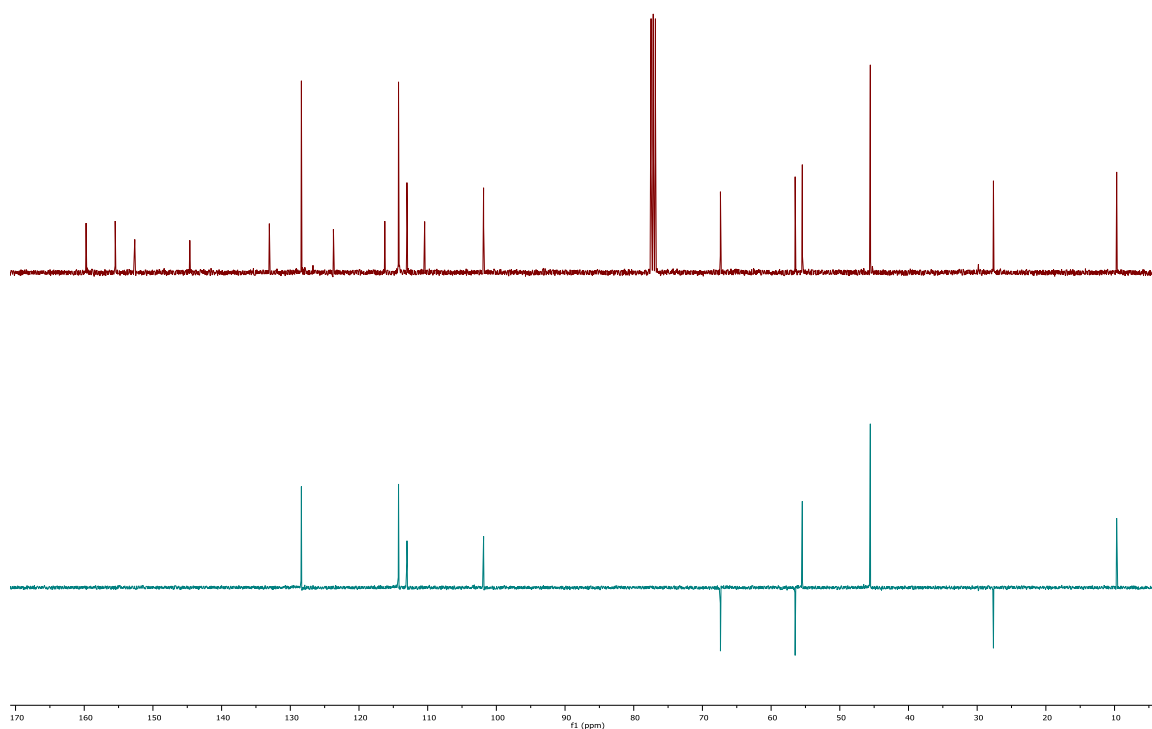
3.17 Espectro de infrarojo del 3-((3,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **6c**



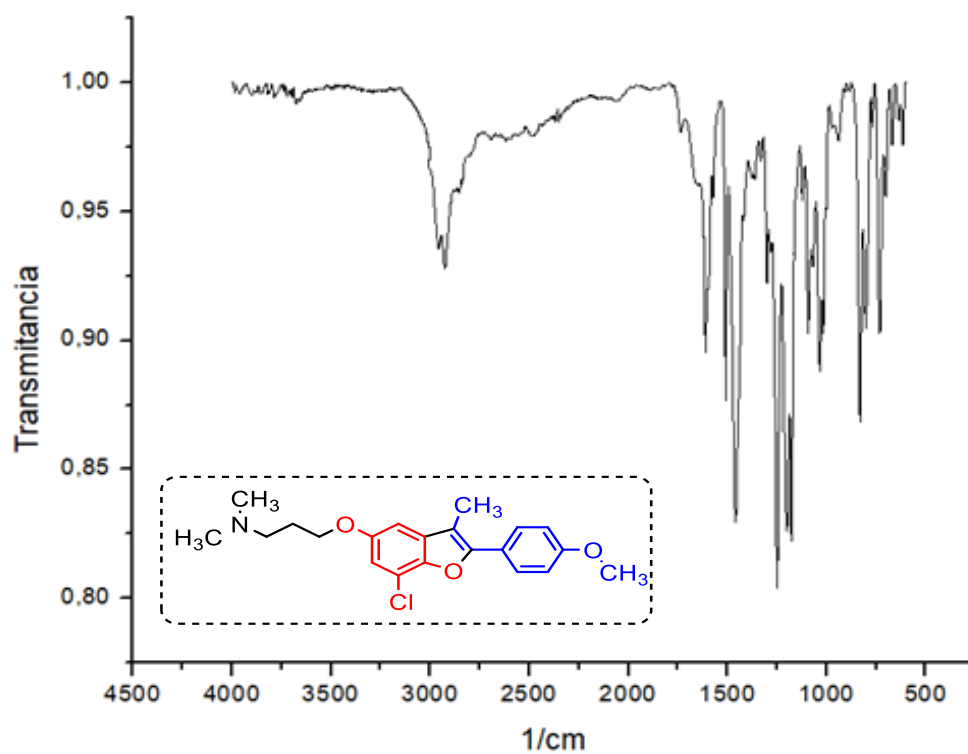
3.18 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5d**



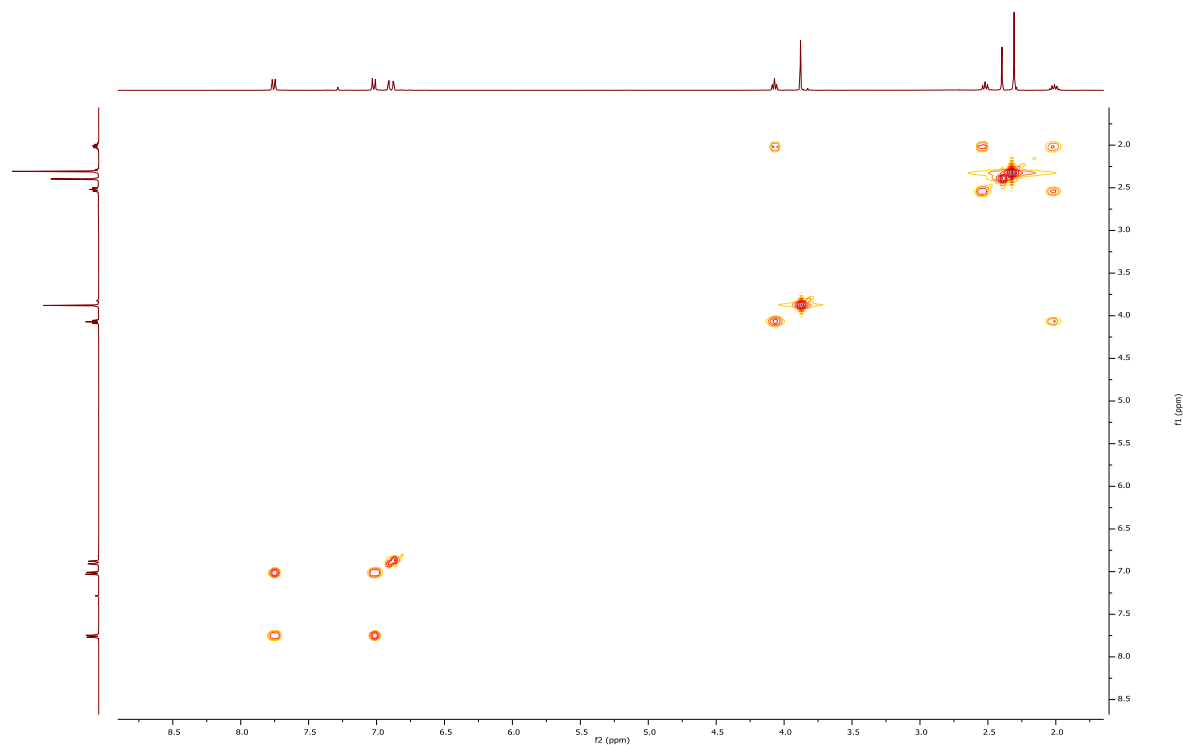
3.19 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 del 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5d**



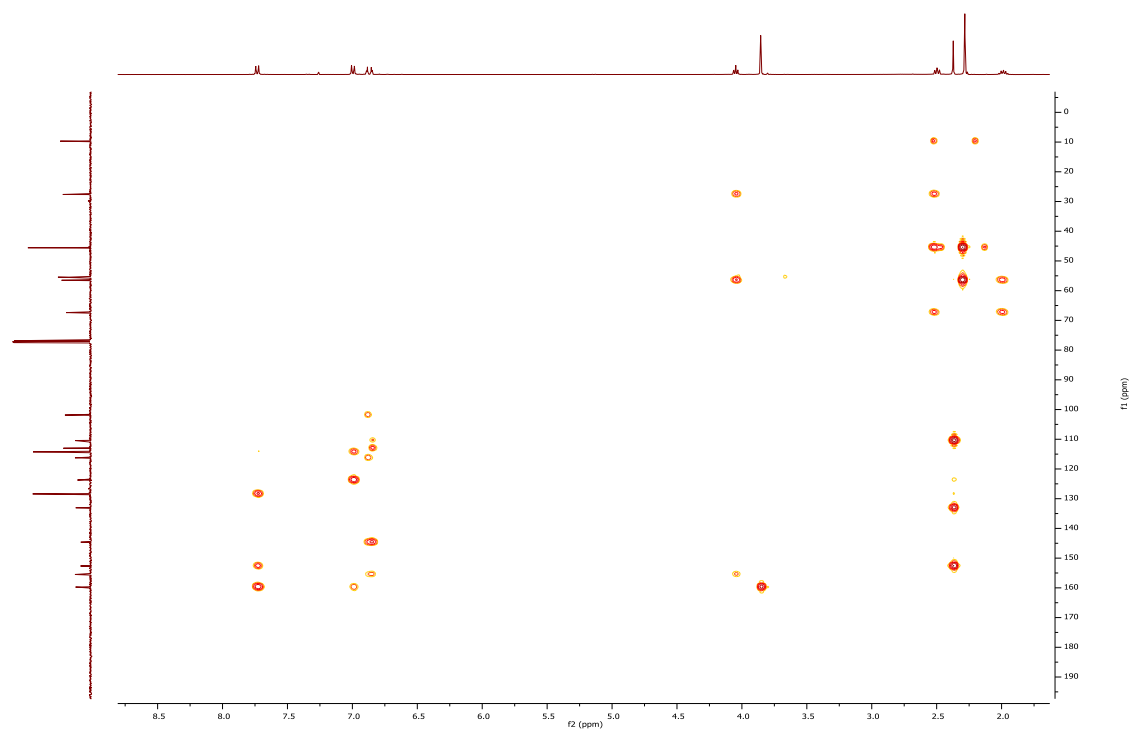
3.20 Espectro de infrarrojo del 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5d**



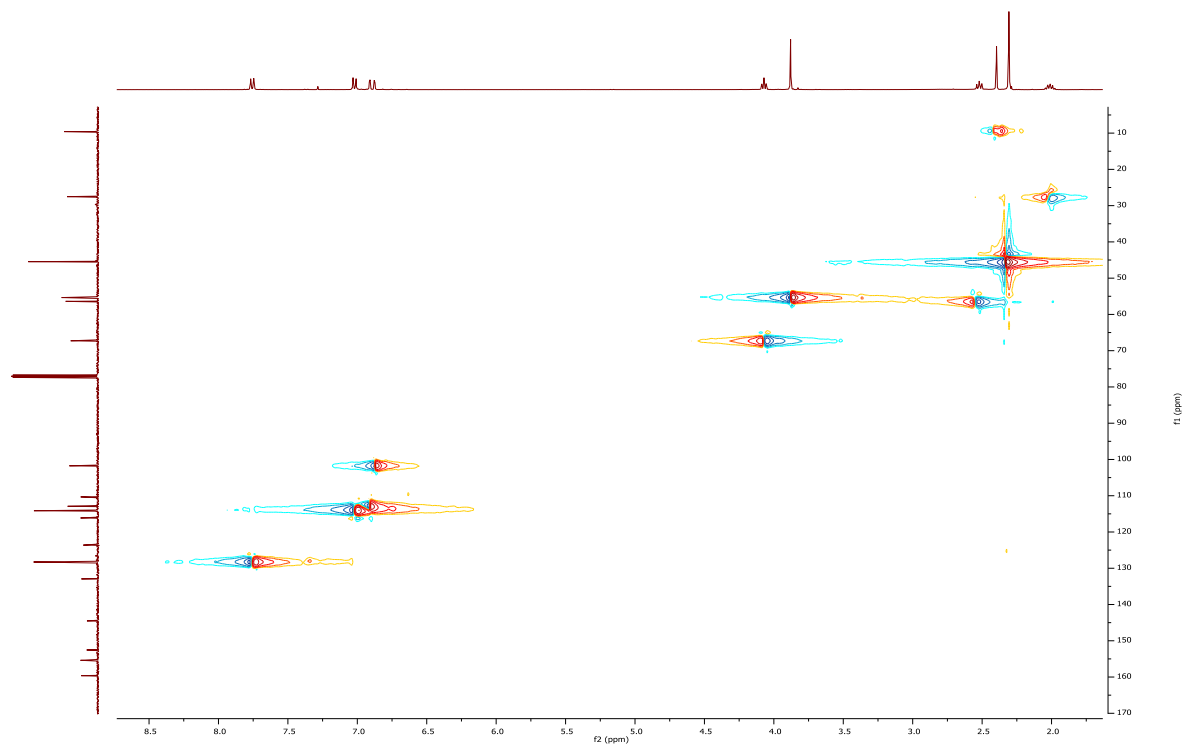
3.21 Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5d**



3.22 Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC del 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5d**



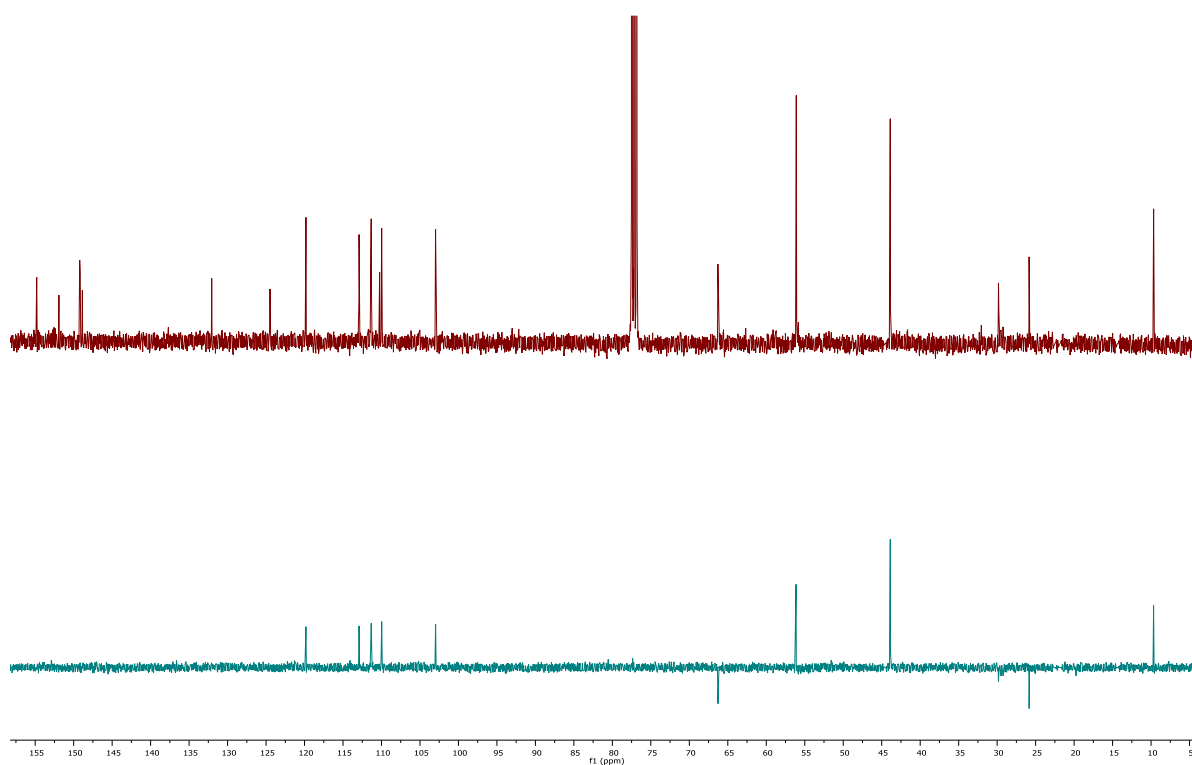
3.23 Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-((7-cloro-3-metil-2-(4-metoxifenil) benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5d**



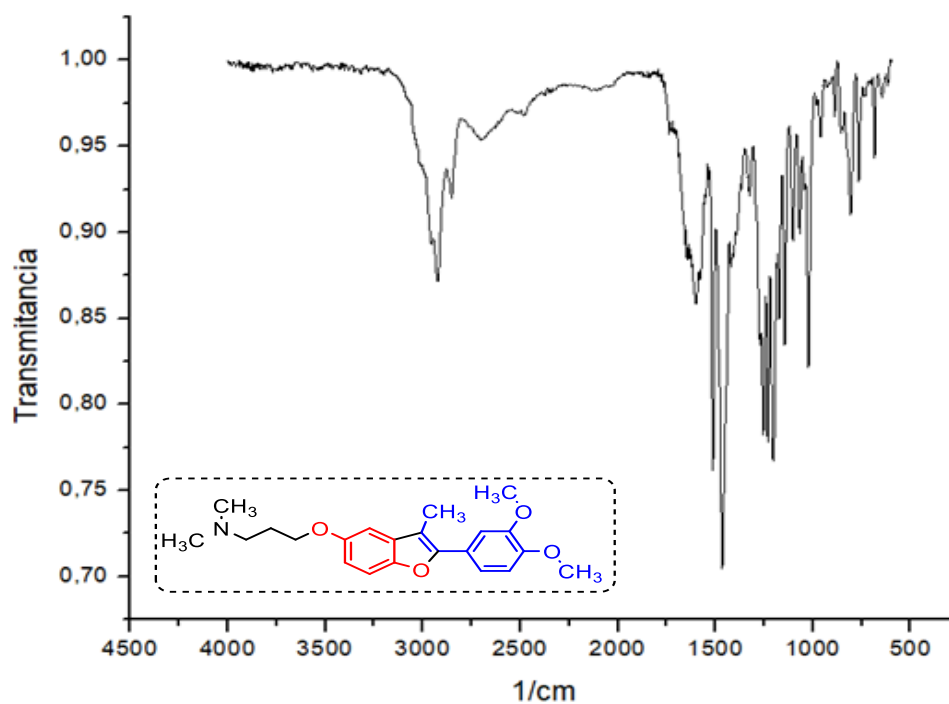
3.24 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina **5e**.



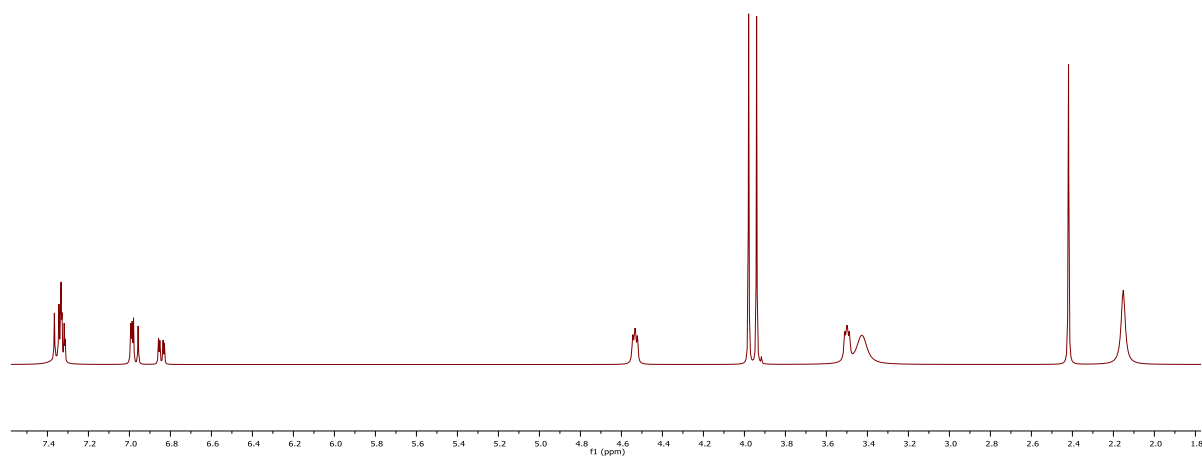
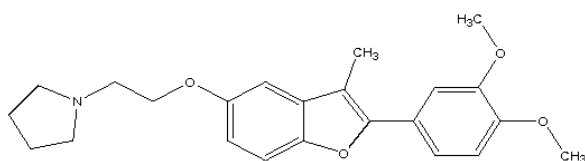
3.25 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de 3-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5e**.



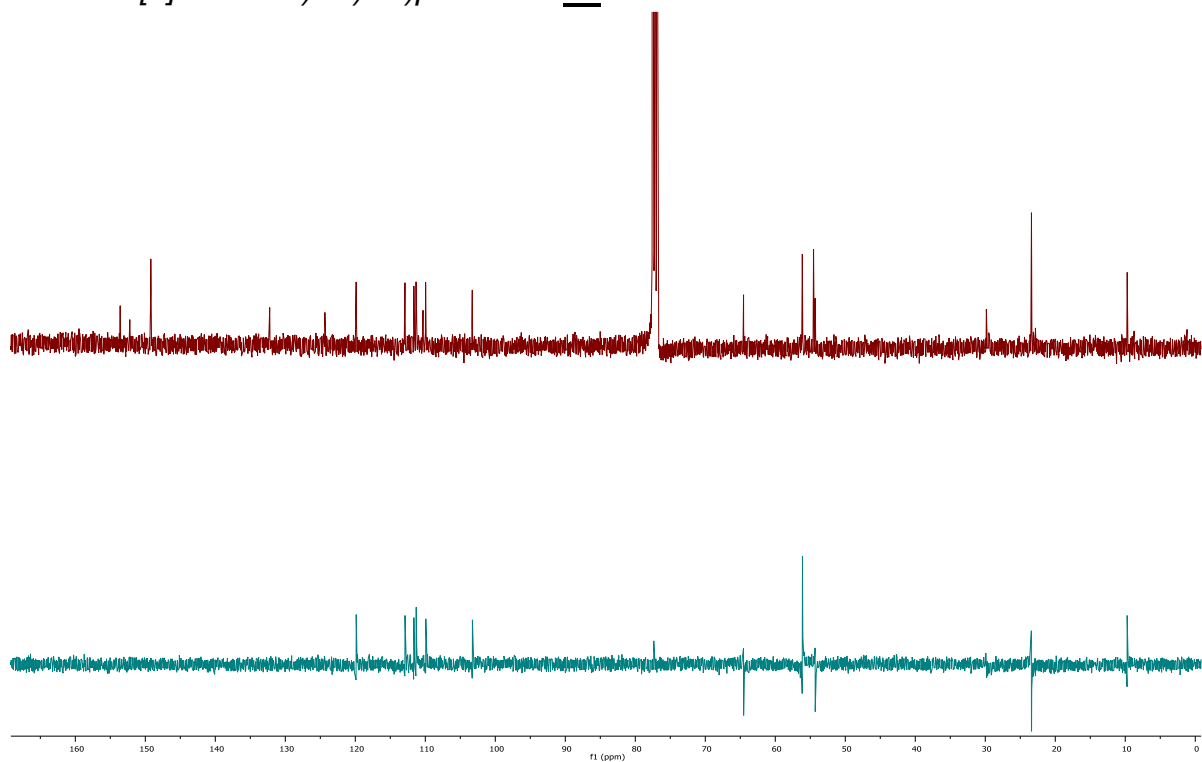
3.26 Espectro de infrarrojo de 3-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5e**.



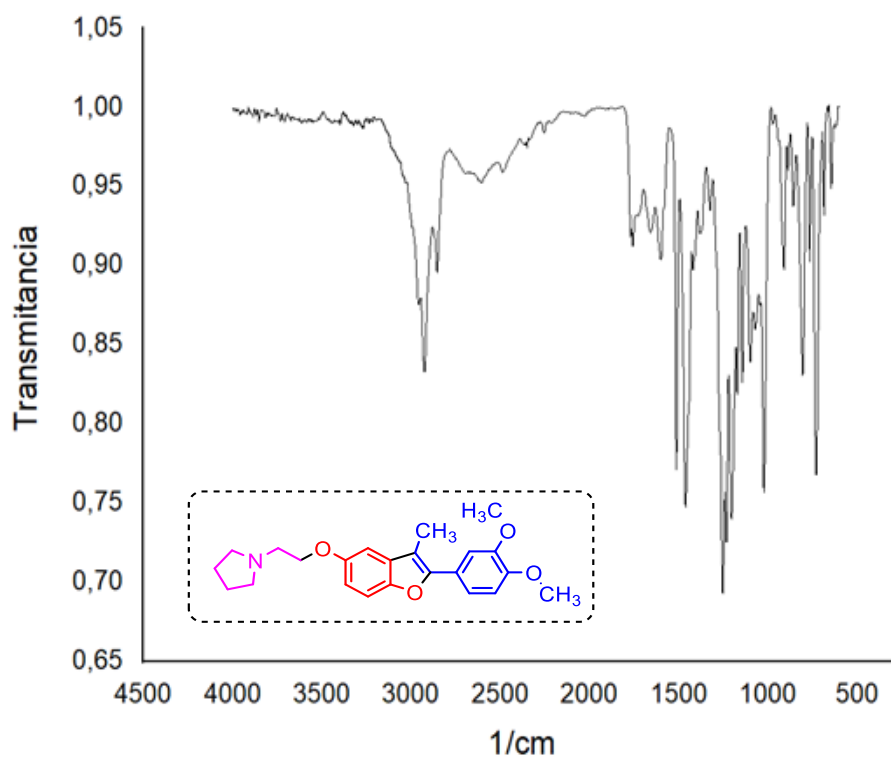
3.27 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 1-(2-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6d**.



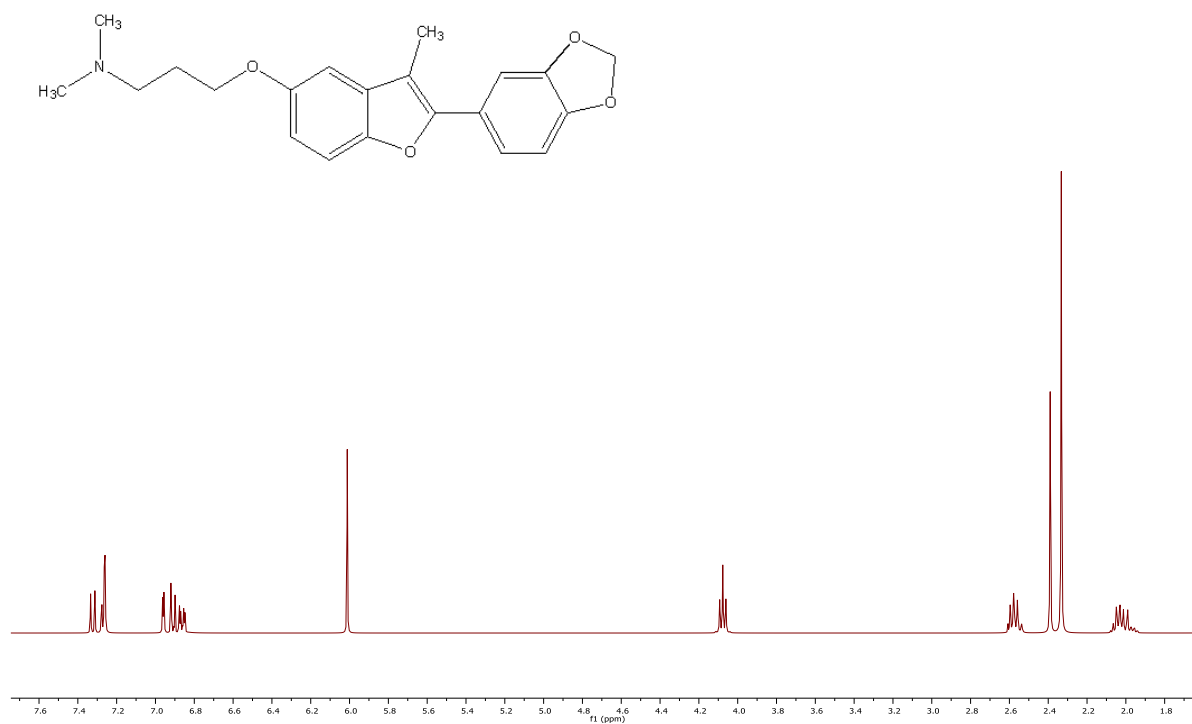
3.28 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de 1-(2-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6d**.



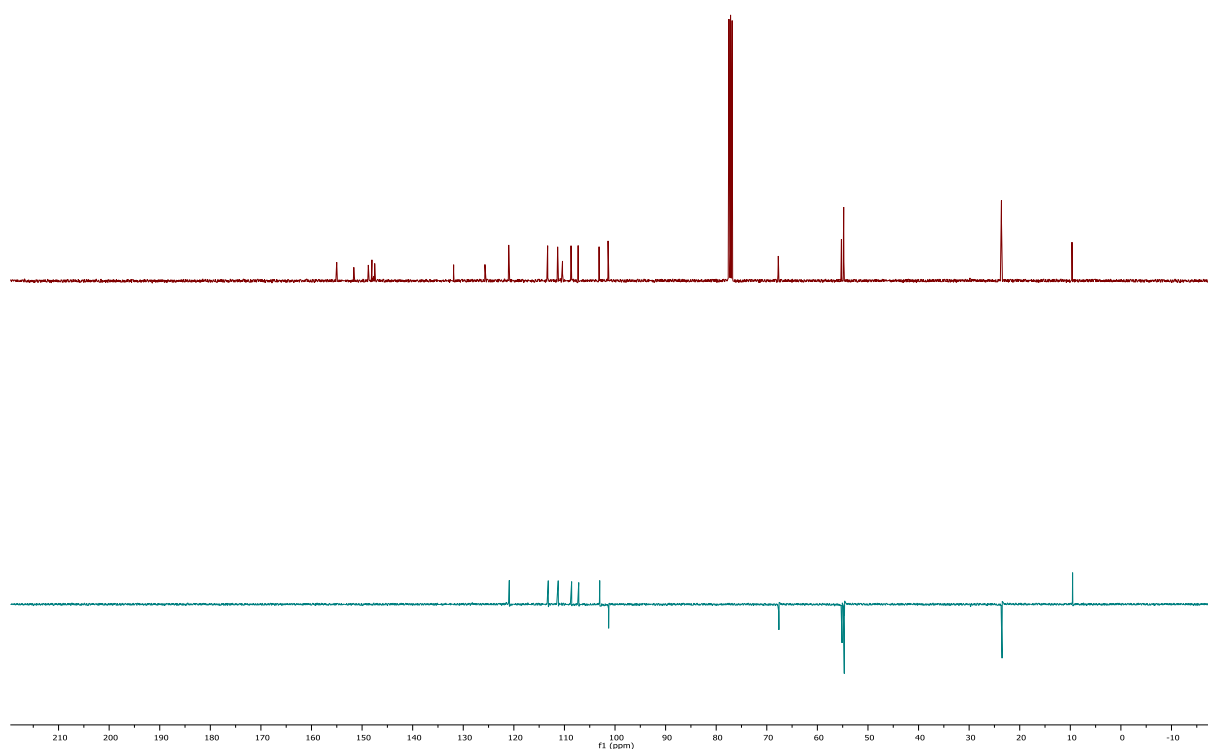
Espectro de infrarrojo de 1-(2-((3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6d**.



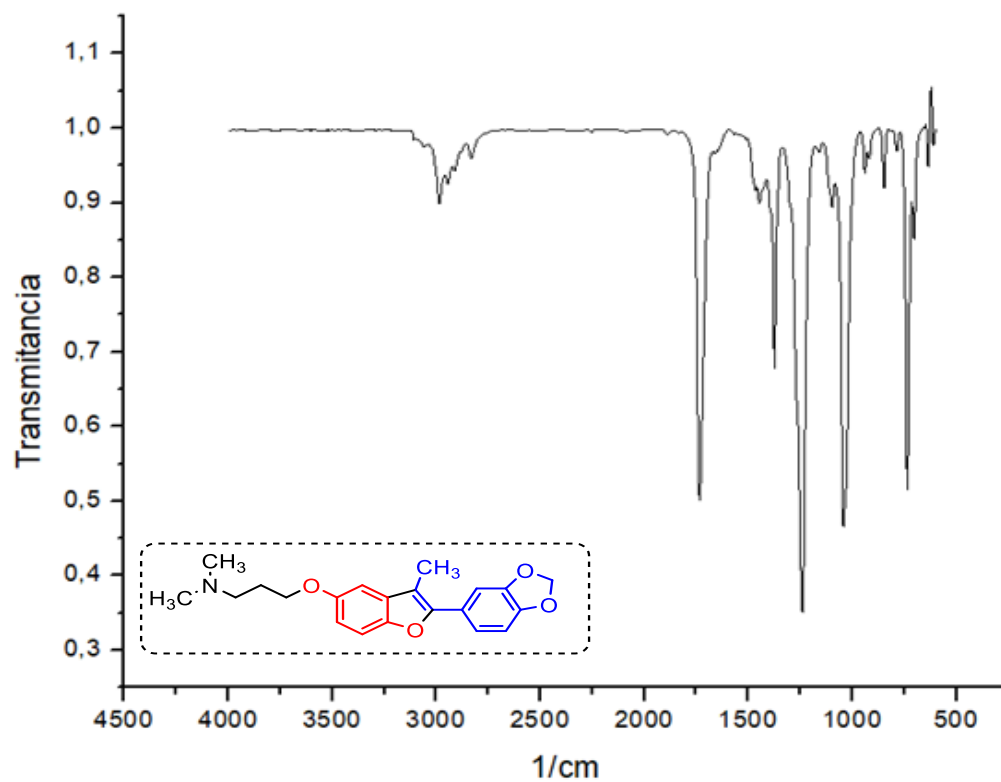
3.29 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5f**



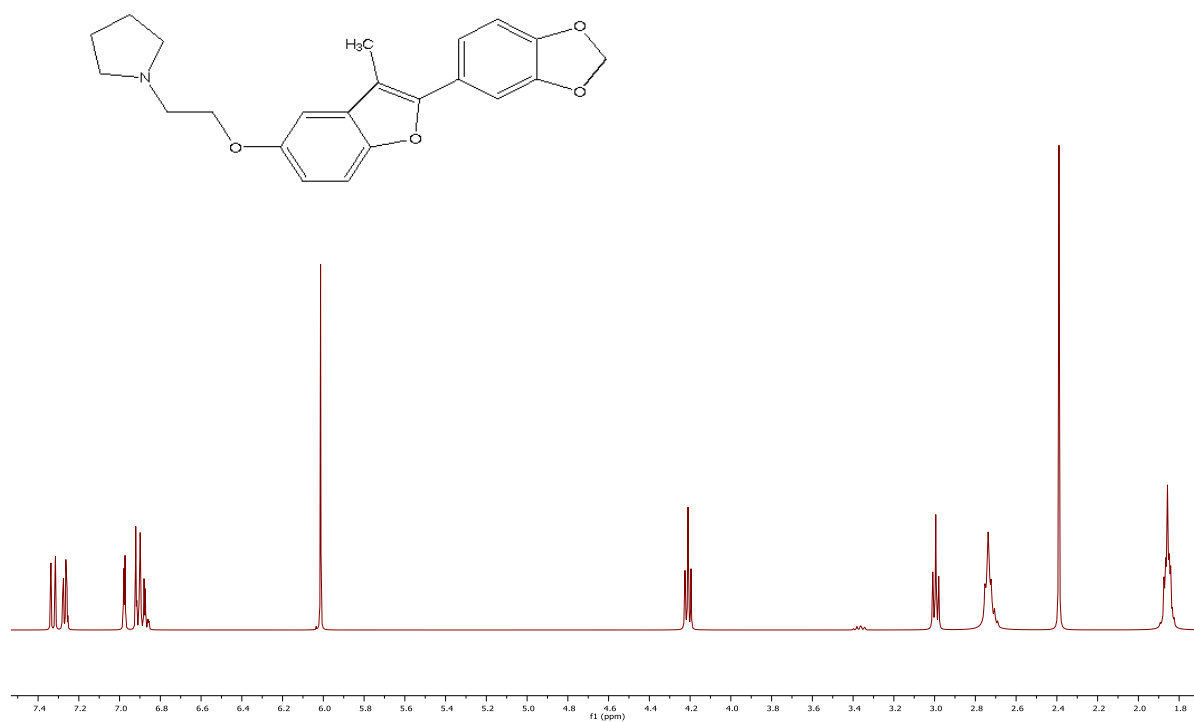
3.30 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5f**



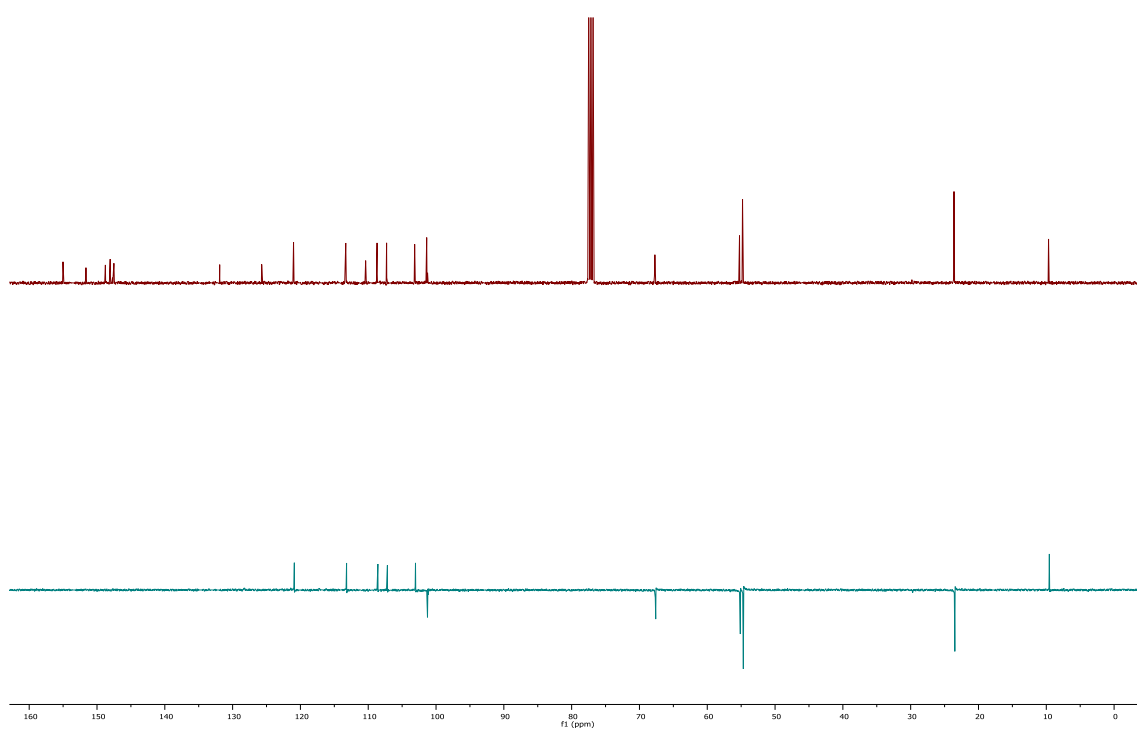
3.31 Espectro de infrarrojo de 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina **5f**



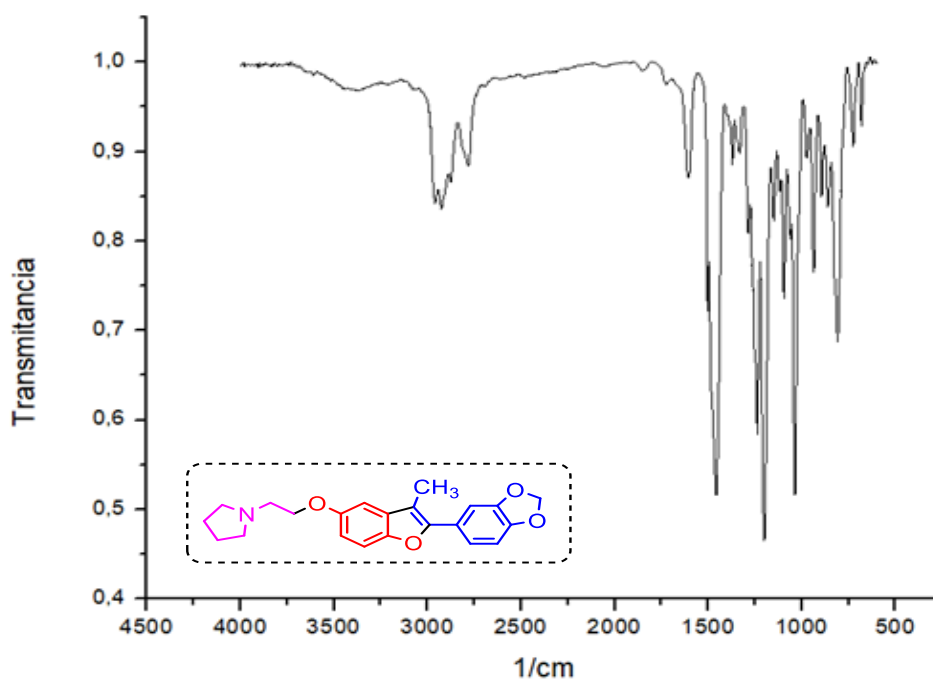
3.32 Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 1-(2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6e**



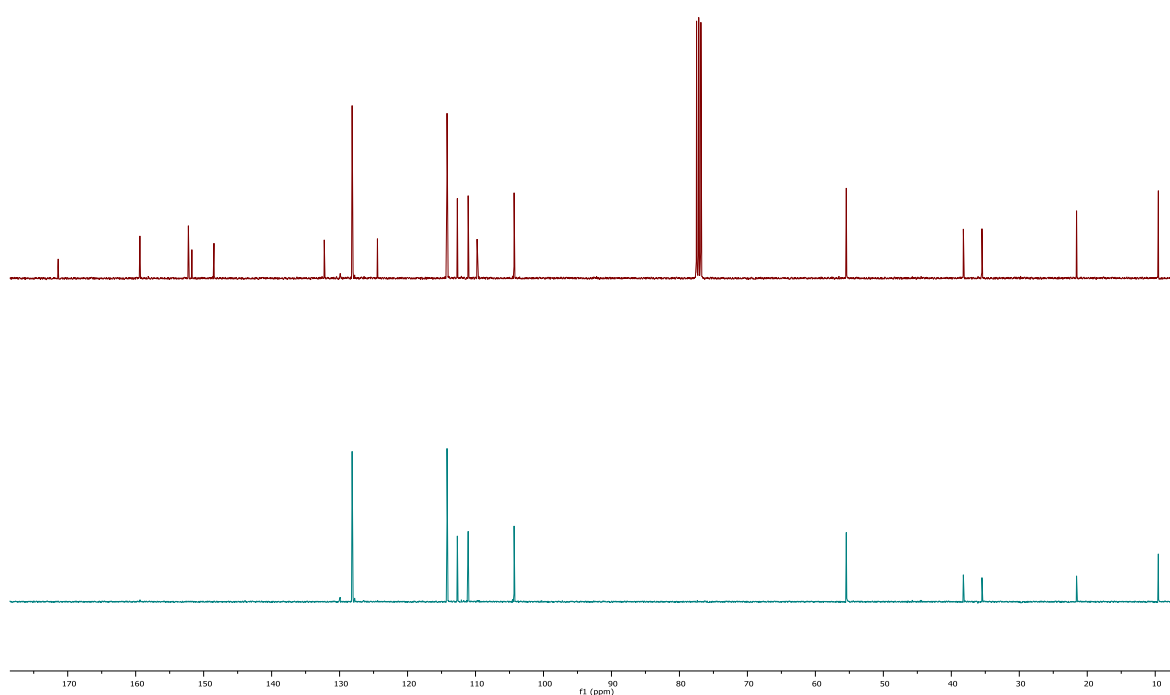
3.33 Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de 1-(2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6e**



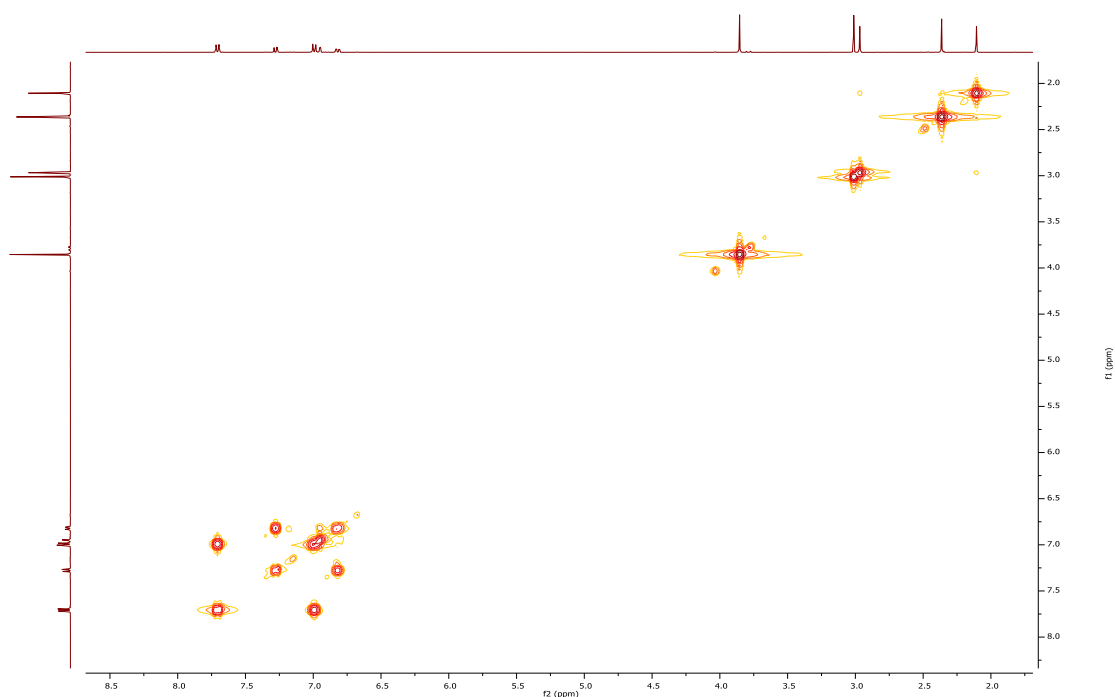
3.34 Espectro de infrarrojo de 1-(2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbenzo[b]furan-5-il)oxi)etil)pirrolidina **6e**



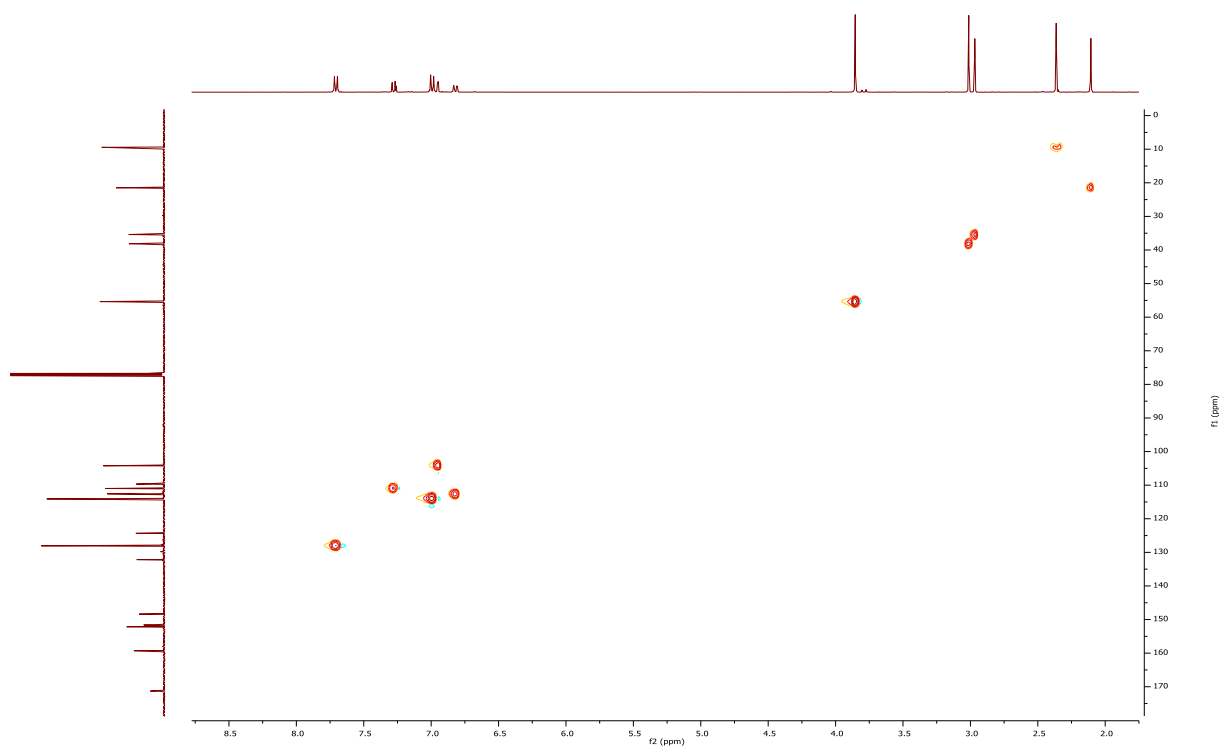
3.35 Espectro de <sup>13</sup>C y DEPT135 del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**



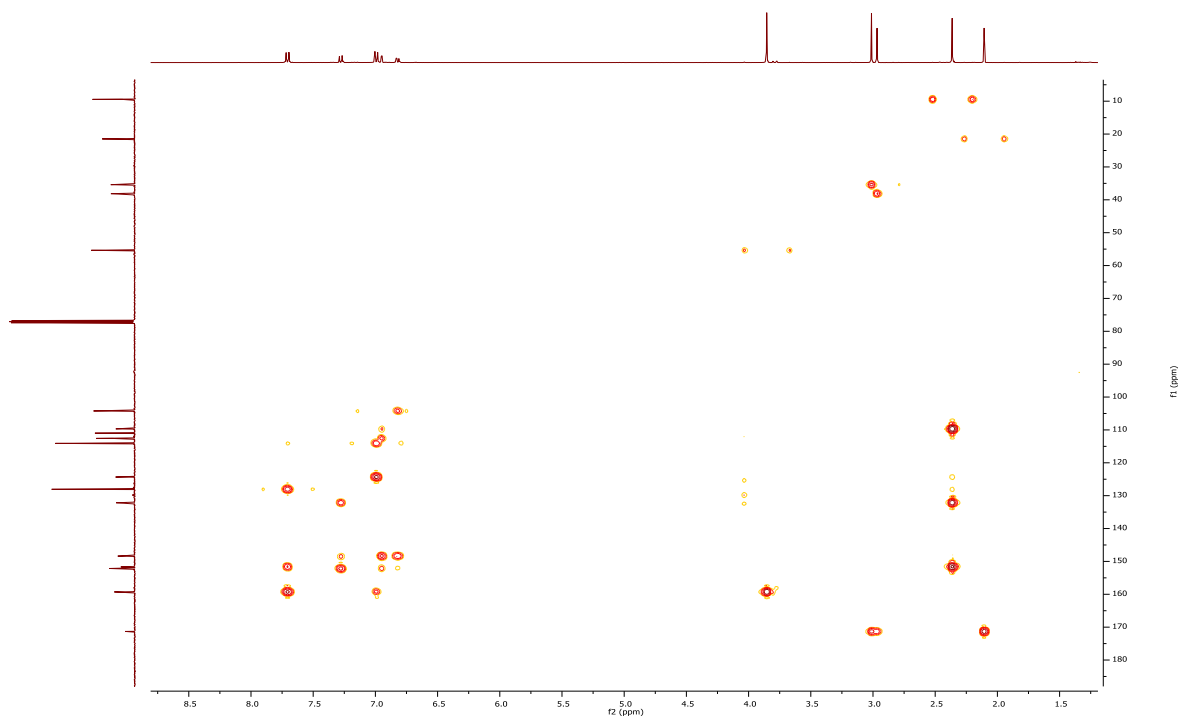
3.36 Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**



3.37 Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**



3.38 Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**



3.39 Espectro de infrarrojo del 1-(dimetilamino)-1-((3-metil-2-(4-metoxifenil)benzo[b]furan-5-il)oxi)etan-1-ol **7a**

